Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIĆ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN
L. TELEKY NEW YORK
H. ZANGGER † ZÜRICH

15. BAND, 4. HEFT

MIT 63 TEXTABBILDUNGEN UND EINEM PORTRÄT

(ABGESCHLOSSEN AM 9. MAI 1957)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 28.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Knappenstraße 15

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

oder *Dr. Ludwig Teleky, 96 Wadsworth Terrace, New York 40, N.Y., USA.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

SPRINGER-VERLAG

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

15. Band **Inhaltsverzeichnis** **4. Heft**

Schwarz, F., Heinrich Zangger (1874—1957). Mit 1 Porträt I

Silva Horta, J. da, und L. de Carvallio Cancella. Experimentelle Korkstaubkoniose. Experimentelle Suberose. Mit 36 Textabbildungen 319

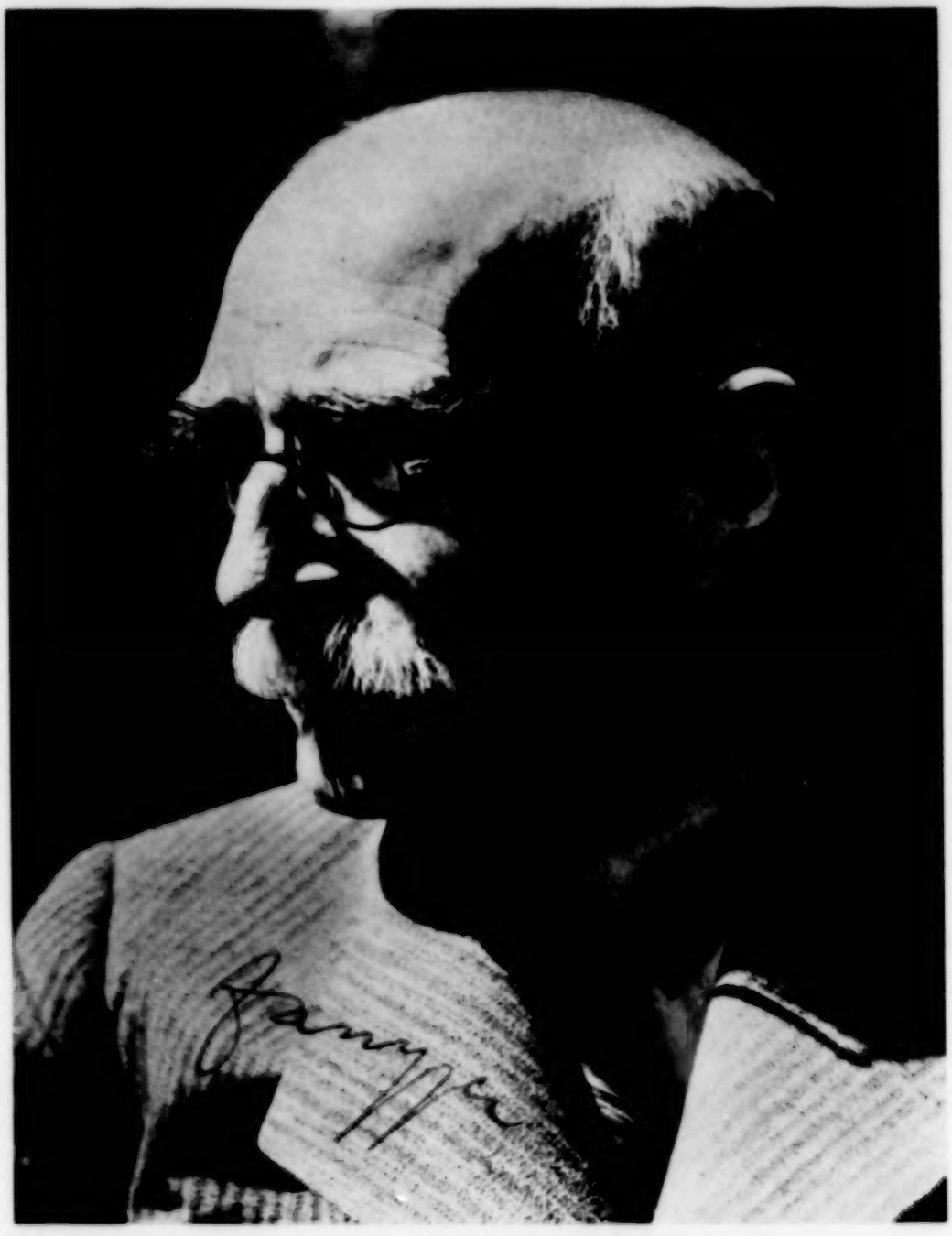
Klavis, G., H. Köhler und F. Bister, Die Ursachen der Thomasschlackenpneumonie unter besonderer Berücksichtigung der vanadin- und manganhaltigen Schlackenbestandteile. II. Mitteilung. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Mangan und anderen Komponenten der Thomasschlacke. Mit 15 Textabbildungen 355

Chvapil, M., Der Einfluß von Unterernährung sowie von Diäten verschiedener Zusammensetzung auf die in der Rattenlunge und -leber enthaltene Menge von Skleroproteinen bei experimenteller Silikose. Mit 2 Textabbildungen . 377

Zobel, H., Beitrag zum berufsbedingten metastasierenden Röntgen-Carcinom. Mit 2 Textabbildungen 391

Appuhn, E., und H. Goldeck, Früh- und Spätschäden der Blutbildung durch Benzol und seine Homologen. Mit 8 Textabbildungen 399

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Heinrich Zangger, * 6. Dezember 1874 — † 15. März 1957

Arch. Gewerbepathologie, Band 15 (1957)

Springer-Verlag,
Berlin · Göttingen · Heidelberg

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. I—IV (1957)

Heinrich Zangger

1874—1957

Am 15. März verstarb in seinem Hause am Zürichberg Heinrich Zangger, der ehemalige Ordinarius für gerichtliche Medizin und Direktor des gerichtlich-medizinischen Institutes der Universität Zürich. Anläßlich seines 80. Geburtstages am 6. Dezember 1954 wurde ihm als Mitbegründer des Archivs für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene von Schülern und Freunden eine Festgabe gewidmet (Band 13, Heft 5 u. 6, 1955). Sie war Ausdruck der hohen Verehrung und Dankbarkeit, den alle auf dem Gebiet der Arbeitsmedizin Tätigen für den Jubilaren empfanden. Darin wurde auch versucht, den Weg Heinrich Zanggers zur Arbeitsmedizin und seine großen Verdienste um deren Förderung darzustellen. Was damals geschrieben wurde, soll heute nicht wiederholt werden; in Kürze aber seien ein paar markante Züge seines Wesens in Erinnerung gerufen.

Da ist zunächst auf zwei Begabungen hinzuweisen, die ohne Zweifel für die Richtung seiner Lebensarbeit bestimmend wurden, nämlich auf seinen ausgesprochenen Sinn für naturwissenschaftliche Betrachtungsweise aller Zusammenhänge und Entwicklungen und auf sein intuitives Verständnis für technische Vorgänge und ihre Auswirkungen. Diese Eigenschaften mußten ihn für die Tätigkeit in der gerichtlichen Medizin wie in der Arbeitsmedizin in außerordentlicher Weise befähigen. Seit Beginn seiner akademischen Laufbahn als Gerichtsmediziner (1906) verfolgte er konsequent alle jene Ereignisse, bei welchen durch irgendeinen Umstand technische Einrichtungen dem Menschen zum Verhängnis geworden

waren. Er anerkannte die einzigartige Rolle, welche die Technik in unserem Leben zu spielen berufen ist; mit einem fast seherischen Sinn aber erahnte er auch ihre unerwünschten und schwer voraussehbaren Nebenwirkungen als Quelle von Gefährdungen und Gefahren für Gesundheit und Leben. Mit seinen Voraussagen hat er meist recht behalten. Wenn in den letzten Jahren seine Einstellung gegenüber dem Bleibenzin von vielen Seiten bekrittelt und festgestellt wurde, daß Schädigungen ja gar nicht eingetreten seien, haben ihn solche Äußerungen geschmerzt. In seiner ablehnenden Haltung blieb er jedoch unbeirrt; weil er das Wesen der chronischen Bleivergiftung kannte, rechnete er nicht mit Jahren, sondern mit Jahrzehnten. Wer den Zeitfaktor nicht außer acht läßt, wird sich grundsätzlich zu seiner Auffassung bekennen.

Eine Reihe von Industriekatastrophen hat er mit naturwissenschaftlicher Systematik in bezug auf das Wie und Warum ihres Zustandekommens untersucht und in zusammenhängender Weise aufgeklärt. Er erkannte dabei, wie die Erforschung des Einzelfalles nicht nur sichere Grundlagen für die rechtliche Beurteilung von Kausalitäts- und Schuldfragen zu schaffen vermag, sondern wie darin gleichzeitig der Schlüssel zur Verhütung liegt. Für die damalige Zeit waren solche Überlegungen ungewohnt; heute ist uns allen geläufig, daß nur die naturwissenschaftliche Auswertung des Einzelfalles zu einer naturwissenschaftlich aufgebauten und damit umfassenden Prophylaxe führen kann. Mit solchen Erkenntnissen war für ZANGGER die Brücke von der gerichtlichen Medizin zur Arbeitsmedizin geschlagen. Damit eröffnet sich ihm ein neues Feld der Betätigung, nicht weniger weit, nicht weniger bedeutungsvoll für die Allgemeinheit als dasjenige der gerichtlichen Medizin. Auf beiden Feldern hat er uns reiche Ernte hinterlassen.

Was ZANGGER im Bereich der Arbeitsmedizin gefangen nahm, war nicht das Studium der aufdringlichen, handgreiflichen Schädigungen, wie sie ihn in der gerichtlichen Medizin vorwiegend beschäftigten. Ihn faszinierten im Gegenteil die schwer erkennbaren Gefährdungen und Gefahren, die, unterirdischen Quellen gleich, kaum zu finden sind, die sich aufstauen und die plötzlich ungehemmt ausbrechen können. Eine solche unterirdische Quelle

bildet beispielsweise die dauernde Aufnahme von Giften in kleinsten Mengen. Mit der Erforschung der dadurch verursachten chronischen Vergiftungen hat sich ZANGGER in erfolgreichster Weise befaßt. Unter ihnen fühlte er sich durch die Zunahme der gewerblichen Vergiftungen ganz besonders beunruhigt. Die beiden letzten Dezennien seiner Tätigkeit — er trat auf das Wintersemester 1941 in den Ruhestand — galten fast ausschließlich ihrer weitern Erforschung, wobei die Gesichtspunkte der Verhütung im Vordergrund standen.

Sinn für naturwissenschaftliches Denken und technische Begabung also machten ZANGGER zum schöpferischen Gerichtsmediziner und Toxikologen und zum hervorragenden Förderer der Arbeitsmedizin. Das Entscheidende seines Wesens und Wirkens aber entstammte einer andern geistigen Sphäre: ZANGGER war ein von treuem Helferwillen und von hoher sozialer Gesinnung beseelter Arzt und ein unermüdlicher Mahner. Er war erfüllt von tiefem Respekt allem Lebendigem gegenüber als einem Teil der Schöpfung. Dieser Grundströmung entsprang die lebendige Anteilnahme, die er jedem, der bei ihm Rat oder Trost suchte, entgegenbrachte, und die Aufgeschlossenheit für alle medizinischen Gemeinschaftsprobleme. Enttäuschungen blieben ihm dabei nicht erspart. Besonders schmerzlich empfand er das mangelnde Verständnis, das er oft genug seinen prophylaktischen Vorschlägen und Plänen gegenüber feststellen mußte. Er war sich bewußt, daß alles menschliche Tun Stückwerk sei. Er hat unter dieser Einsicht gelitten, nie aber sich dadurch entmutigen lassen. Im Grunde seines Herzens war er ein Idealist und Optimist. Das ist wohl notwendiges geistiges Fundament für jeden, der sich mit arbeitsmedizinischen Aufgaben befassen will. ZANGGER glaubte an das Gute im Menschen und an die Möglichkeit, das Gute in jedem Einzelnen wecken und fördern zu können. Für ihn war der Weg dazu das Bewußtmachen der Verantwortung dem Mitmenschen gegenüber und das Aufzeigen der Folgen verantwortungslosen Handelns. Die täglichen Berufserlebnisse boten ihm dafür eindrückliches Anschauungsmaterial, durch welches er, ohne viele Worte oder theoretische Erwägungen machen zu müssen, seine Hörer zu den Grundfragen menschlichen

Zusammenlebens heranführen konnte. In Wort und Schrift ist er immer wieder auf die Verantwortung und die Erziehung zur Verantwortung zurückgekommen. Er selbst möge darüber zu uns sprechen:

„Der Mensch empfindet die Verantwortung als Ganzes, insofern nicht eine rationalistische Theorie das ursprünglichste Empfinden unterdrückt oder verändert. Die Empfindung der Verantwortung ist eine Macht allerersten Ranges, viel tiefer und ursprünglicher als jeder Utilitarismus, aber auch klarer, voraussehender als die triebhaften Handlungen; sie ist mit schöpferischem Bewußtsein verbunden, helfend, orientierend."

Zürich, April 1957 FRITZ SCHWARZ

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 319—354 (1957)

Aus dem Pathologischen Universitätsinstitut Lissabon
(Direktor: Prof. Dr. J. da Silva Horta)

Experimentelle Korkstaubkoniose
Experimentelle Suberose*

Von

J. da Silva Horta und **Lopo de Carvalho Cancellà**, Lissabon

Mit 36 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. August 1956)

Im Jahre 1949 wurde die *Antituberkulose-Station der Krankenkasse des Personals der Firma Mundet* eröffnet, in welcher seither die Lungenkranken dieses Korkunternehmens obligatorisch behandelt werden. Gleich in der ersten Zeit fielen einem von uns gewisse Kranke auf, welche der Lungentuberkulose sehr ähnliche Beschwerden aufwiesen, deren klinische Untersuchung und Laboratoriumsbefunde jedoch einige der charakteristischen Elemente jener Krankheit vermissen ließen; so wurde insbesondere das systematische Fehlen von Tuberkelbacillen im Auswurf und in den durch Bronchialaspiration erhaltenen Material bemerkt, und zwar nicht nur bei der direkten Sputumuntersuchung, sondern auch durch Homogenisierung oder im Tierversuch (Meerschweinchen). Wenn dieses Ergebnis auch bei einem oder dem anderen Kranken hingenommen werden kann, so schien es uns doch bei der von uns beobachteten Häufigkeit nicht als selbstverständlich. Daher kamen wir auf den Gedanken, daß die von diesen Kranken angegebenen Beschwerden nicht der Tuberkulose, sondern eher den während der Arbeit eingeatmeten Staubteilchen zuzuschreiben seien, da ja die Luft in den Arbeitsplätzen, an denen sie ihren Beruf ausübten, dicht mit Korkstaub beladen war.

Das Problem schien uns eine eingehende Untersuchung zu verdienen, da Portugal ungefähr die Hälfte der Korkproduktion der Welt aufbringt und in den 977 korkverarbeitenden Betrieben rund 20500 Menschen beschäftigt sind.

* Mit dem Pfizer Preis der Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa preisgekrönte Arbeit.

Die Firma Mundet und die Privatkrankenkasse ihres Personals haben die Durchführung unserer Untersuchung weitgehend erleichtert, die Unterbringung und Fütterung der Versuchstiere während ihres Aufenthalts in den Korkbetrieben übernommen und die Übersetzung ins Deutsche der vorliegenden Arbeit anfertigen lassen, wofür ihr Dank gesagt sei.

Nach seinem Eintritt in die Verarbeitungsbetriebe wird der Kork verschiedenen Umwandlungen und Verarbeitungen unterzogen, die beträchtliche Staubmengen hervorrufen: Zuerst wird er zerkleinert, zerteilt und auf kleine Stückchen reduziert (Freisetzung großer Staubmengen), sodann in Sieben mit veränderlicher Maschenweite nach Korngröße sortiert (viel Staub). Er kann dann, braucht es aber nicht, mit bestimmten chemischen Substanzen vermengt und vermischt werden (wenig Staubentwicklung), um schließlich in besonderen Öfen gebrannt zu werden (ziemlich viel Staub, besonders bei veralteten Öfen). Die Abfälle und Korkspäne eines besonderen Agglomerattyps — des schwarzen Agglomerats — werden noch weiter zerkleinert, wodurch das sog. „Regranulado" entsteht, bei dessen Herstellung ebenfalls beträchtliche Mengen Korkstaub frei werden.

Das von den obenerwähnten Kranken dargebotene Krankheitsbild soll von einem von uns in einer demnächst erscheinenden Arbeit ausführlich beschrieben

Abb. 1. Korkstaub in Ausstrichen der zu Injektionen verwandten Suspensionen

werden. In bezug auf die Krankheit der Korkarbeiter möchten wir kurz auf folgende Tatsachen hinweisen: sobald die Kranken für einige Wochen aus dem Staubmilieu entfernt worden waren, besserten sich die subjektiven Erscheinungen (Besserung des Allgemeinzustandes, Verminderung von Husten, Auswurf und Atemnot) in deutlicher Weise. Ferner möchten wir hervorheben, daß einige der Arbeiter, die frisch in die obengenannte Korkfabrik eingetreten waren, während der ersten Zeit des Aufenthaltes in den Arbeitsräumen ein akutes Krankheitsbild aufwiesen, insbesondere Rhinorrhoe und Husten, seltener Fieber.

In der Annahme, daß dem Korkstaub vielleicht eine schädigende Wirkung auf den Organismus zukomme, entschlossen wir uns, Meerschweinchen und Kaninchen in das gleiche „Korkstaubmilieu" zu bringen, in welchem die Arbeiter ihren Beruf ausübten, und ferner den gleichen Tierarten sterile Suspensionen der in den Arbeitsräumen aufgefangenen Stäube zu injizieren. In der vorliegenden Mitteilung werden die Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen mitgeteilt.

Wir teilten unsere Tierversuche in folgende 3 Gruppen:

1. Serie. Korkstaubinhalation in den verschiedenen Abteilungen der Fabrik: Meerschweinchen und Kaninchen.

2. Serie. Intraperitoneale, subcutane und intramuskuläre Injektionen steriler Staubsuspensionen: Meerschweinchen.

3. Serie. Intravenöse Injektionen (großer Kreislauf) von Staubsuspensionen: Kaninchen.

Zu den Versuchen wurden 110 Meerschweinchen benutzt. Nicht eingeschlossen in dieser Zahl sind diejenigen Tiere, die zwar in der Korkstaubluft gelebt hatten, aber in den Arbeitsräumen tot aufgefunden und uns mit Fäulniserscheinungen oder diesbezüglichem Verdacht eingeliefert worden waren.

Die Serie der normalen Kontrolltiere umfaßt 29 Meerschweinchen.

Die Tiere wurden stets gut ernährt. Der zu Injektionszwecken bestimmte Staub wurde in Behältern gesammelt, die in den Arbeitsräumen aufgestellt waren. Die sterilen Aufschwemmungen wurden von Herrn Dr. José Pedro

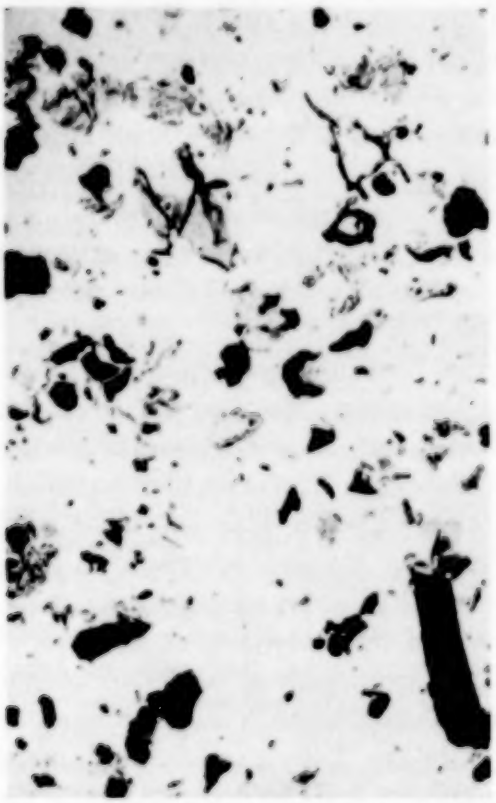


Abb. 2. Feiner und mittelgrober Korkstaub. Paraffineinbettung

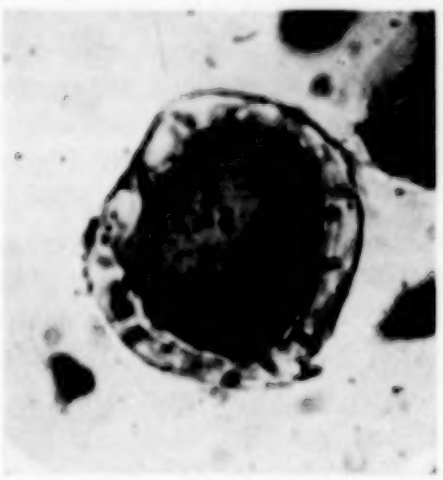


Abb. 3. Korkzelle. Paraffineinbettung

Alves angefertigt. Um bei einem so umfangreichen, zu histologischen Untersuchungen gesammelten Material keine Verwechslungen aufkommen zu lassen und um ferner die Anordnung der Versuchsprotokolle zu erleichtern, wurden den Tieren folgende Nummern zugeteilt: Meerschweinchen, die Korkstaub inhalierten: ab Nr. 1; Meerschweinchen der Kontrollserie und der im Laboratorium injizierten: ab Nr. 200; Kaninchen: ab Nr. 1000.

Die zur mikroskopischen Untersuchung entnommenen Fragmente wurden in 7%igem Formol fixiert und in Paraffin eingebettet. *Färbemethoden:* Hämatoxylin-Eosin, panoptische, van Gieson, Unna Pappenheim, McManus, Weigert-Fibrin, Weigert-Elastin, Tibor-Pap, Reticulin, Perls und Mallory.

Die Morphologie der Staubteilchen wurde mikroskopisch teils unmittelbar, teils auf Grund des Aufstrichs der zu Injektionszwecken angefertigten Suspensionen, teils mittels Paraffinschnitten untersucht (Abb. 1—3). Dieses Vorgehen hatte zum Ziel, Bilder zu erhalten, die mit Sicherheit mit denen der Staubdepots in den Tierlungen verglichen werden konnten.

1. Serie

Korkstaubinhalation durch Meerschweinchen in den verschiedenen Abteilungen der Fabrik

Insgesamt wurden zu diesen Versuchen 52 Tiere verwandt. In den Abteilungen, in denen diese Tiere belassen wurden, wurden folgende Arbeitsvorgänge ausgeführt: Zerkleinerung, Sieben, Mischen, Brennen, und Anfertigung des „Regranulado". Die Verweildauer der Tiere in den Arbeitsräumen betrug zwischen 56 und 1278 Tagen.

Die Meerschweinchen wurden lediglich zur Tötung aus den erwähnten Arbeitsstätten herausgenommen; nur 8 wurden nach einer längeren Verweildauer aus dem Staubmilieu entfernt und 10—117 Tage lang im Institut für Pathologische Anatomie der Lissaboner Medizinischen Fakultät untergebracht. Durch diese Maßnahme sollte in Erfahrung gebracht werden, welches die spätere Entwicklung der eventuell entstandenen Schädigungen nach der Rückkehr der Tiere in eine korkstaubfreie Atmosphäre sein würde.

Einige der Tiere starben während der Bestaubungsperiode, und zwar fast immer aus nicht festzustellenden Ursachen. Nur bei 1 Tier fanden wir eine bakterielle Bronchopneumonie mit Abscessen und eitriger Pleuritis; außerdem beobachteten wir bei einigen Versuchstieren mehr oder weniger stark ausgeprägte Fettlebern. Wir glauben nicht, daß irgendeines der in dieser Serie untersuchten Meerschweinchen an einer Staublungenschädigung eingegangen ist.

Im Verlaufe der Untersuchung stellten sich uns gewisse Schwierigkeiten hinsichtlich der Deutung der mikroskopischen Bilder entgegen. Zunächst einmal war es nötig, die morphologischen Veränderungen zu kennen, die bei dem von uns angewandten Tötungsverfahren, meist Ätherinhalation, in den Lungen entstehen. „Täuschungsbilder", die durch das Tötungsverfahren bedingt sind: Emphysem- und Atelektasebezirke, welch letztere unscharf begrenzte „Herde" vortäuschen, und schließlich Blutungen wegen Sauerstoffmangels. Die Eisenuntersuchung genügt, um die älteren, nicht mit der Ätheranwendung in Beziehung stehenden Blutungsherde von den frischen zu unterscheiden.

Es kamen ferner Bilder von „Pseudo-Verdickungen" der Alveolarsepten zur Beobachtung, an deren Auftreten wir uns ebenfalls gewöhnten.

Die erste große Schwierigkeit, die uns entgegentrat, war das Vorhandensein großer Mengen eosinophiler Zellen in den Bronchien und Lungen der bestaubten Tiere. Diese Bilder führten uns hinsichtlich ihrer Bedeutung eine Zeitlang in die Irre, da die Fragmente der Bronchusbiopsien der Arbeiter ebenfalls eine zuweilen erhebliche Anzahl dieser Zellen aufwiesen. Später stellte es sich heraus, daß es sich um ein Bild handelt, das weitgehend allen Tieren, auch denen der Kontrollserie, eigen ist.

Vorzugslokalisationen für die Ansammlung eosinophiler Zellen sind Trachea, Bronchien und Lungenparenchym. Diese Zellen finden sich nicht nur in der Schleimhaut, wo zuweilen das Epithel selbst infiltriert ist, sondern auch in tieferen Schichten; im lockeren peritrachealen und peribronchialen Bindegewebe können sie stark gehäuft auftreten. Die von den eosinophilen Zellen eingenommenen, ausgedehnten Streifenbildungen umfassen bisweilen einen Teil der Lungenhilusdrüsen, wobei Bilder beobachtet werden, die an eine Art Invasion dieser Drüsen von seiten der erwähnten Elemente denken lassen; die Drüsenstruktur verschwindet entweder an diesen Stellen und wird durch ein Gewebe mit einigen Capillaren und eosinophilen Zellen ersetzt — ein einem Granulationsgewebe ähnliches Bild — oder es sind nur Sinus und Stränge zu erkennen, in denen die gewöhnlich vorkommenden Elemente durch die Leukocyten ersetzt worden sind.

Von den Bronchialwänden aus verbreiten sich die eosinophilen Zellen auf die Septa interlobularia und die benachbarten Septa interalveolaria. Die Menge dieser Leukocyten im Lungenparenchym ist veränderlich, wobei alle Abstufungen von kleinsten Mengen bis zu dichten Aggregaten vorkommen, welche die Alveolen und die Septen vollständig ausfüllen. Die eosinophilen Zellen sind auch an bedeutenden Verdichtungsherden des Parenchyms in peribronchialen Bezirken beteiligt, wo sie sich zu Erythrocyten, Alveolarzellen und Fibrin gesellen. Nur selten haben wir die erwähnten Granulocyten in den intraparenchymatösen Lymphknötchen gefunden.

Ferner trafen wir beträchtliche Mengen dieser Zellen in der Milz und, obwohl seltener und in geringerer Anzahl, im Bauchfell, in der Nierenbeckenschleimhaut und — noch seltener — im Epikard und in den bilioportalen Räumen der Leber.

Die *Ursache dieser Eosinophilie* dürfte in einer *Parasitose* zu suchen sein, da wir in der Lunge einer gewissen Anzahl Tiere einen Parasiten — vermutlich im Larvenzustand — und, in Verbindung damit, ein Fremdkörpergranulom feststellten. Die Lokalisation dieser Granulome ist fast immer die gleiche: neben den interlobulären Septen und zuweilen im Peribronchialgewebe. Der Parasit wird von Fremdkörperriesenzellen eingeschlossen, die von Fibroblasten und eosinophilen Zellen umgeben sind. In einem der Tiere waren um den noch nicht von Riesenzellen eingeschlossenen Parasiten abceßähnliche Anreicherungen von Eosinophilen zu sehen. In anderen Tieren fanden wir scharf umgrenzte, typisch tuberkuloide Knötchen, die aus anastomosierten Zellen vom histiocytären Typ bestanden, und in deren Zentrum der Parasit von Fremdkörperriesenzellen umgeben war. Es war nicht möglich, den Parasiten zu identifizieren.

Die parasitären Granulomatosebilder brachten für die histologische Analyse der experimentellen Subserose eine gewisse Schwierigkeit, da um die groben Korkstaubteilchen ebenfalls Granuloma vorkommen.

Dazu kam noch ein anderes Bild, das unsere Untersuchungen komplizierte und, wie uns schien, einer dem Meerschweinchen eigenen Speicherungskrankheit entspricht.

Es handelt sich um das Vorkommen von Zellen, deren Cytoplasma vollständig von einem hyalinen, eosinophilen Kügelchen eingenommen ist und die Gramsche und Weigertsche Fibrinreaktion hervorruft. Diese Zellen sind sich sehr ähnlich und haben eine 2—3 Erythrocyten entsprechende Oberfläche. Am zahlreichsten fanden wir diese Elemente in Milz und Lungen vor. In der Milz liegen sie hauptsächlich in den Billrothschen Strängen und den Sinus, nie jedoch in der weißen Pulpa. In der Lunge sind es im wesentlichen intercapilläre Zellen, doch haben wir sie auch, obzwar selten, in den Alveolen gesehen. Der Durchmesser einiger dieser Zellen übertrifft das Kaliber der Alveolarcapillare, die an dieser Stelle erweitert ist. In der Leber stellten wir die Hyalinkügelchen nur bei 4 Tieren fest, und zwar

bei jedem nur eines. Das soeben beschriebene Bild bietet sich in wechselnder Stärke bei etwa 60% unserer betroffenen Tiere.

Die Meerschweinchen, die nur kurze Zeit dem Korkstaub ausgesetzt worden waren, wiesen keine makroskopisch erkennbaren Lungenschäden auf. Histologisch ist eine geringe Menge sehr feinen Staubes im Innern der Alveolarzellen zu erkennen. Es gibt keine Prädilektionsstellen für die Koniophagen. In einem 56 Tage lang bestaubten Tier

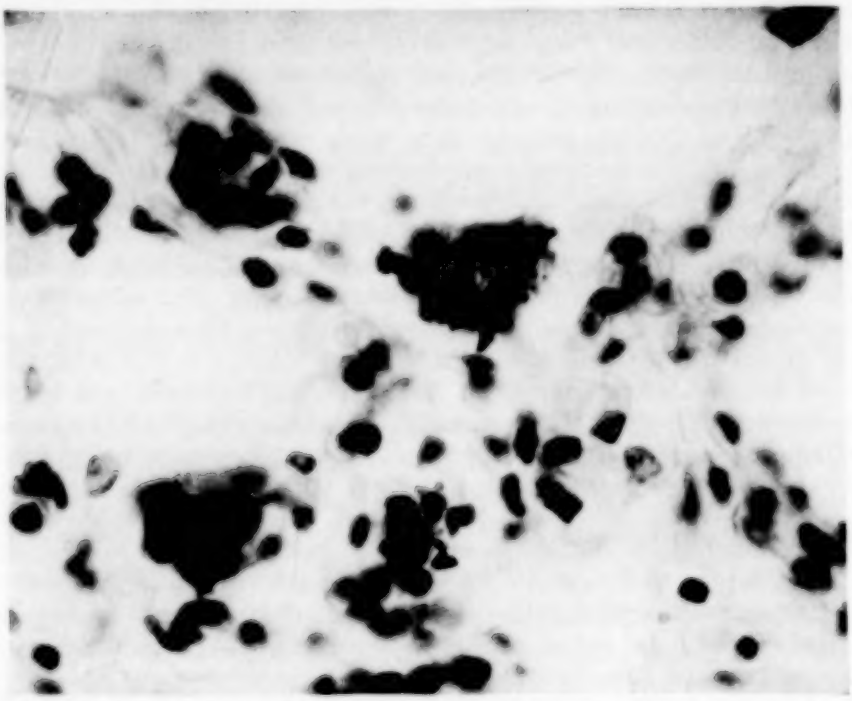


Abb. 4. Meerschweinchen 45: 211 Tage lang bestaubt. Starke Vergr. Große Alveolarzellen mit mittelgrobem Korkstaub. (Suberophagen)

finden sich lediglich große, staubtragende Alveolarzellen, in anderen, 126 Tage lang bestaubten war die Zahl der Makrophagen größer, doch auch so noch gering.

Mit der Zunahme der Bestaubungsdauer nimmt auch die Zahl der Koniophagen (Suberophagen) in den Alveolen zu. Diese Zellen beginnen nun in den Alveolarsepten kenntlich zu werden; ihre Anordnung wird unregelmäßig, wobei die subpleuralen Ansammlungen auffallen (Abb. 7). Die niedrigste Bestaubungsdauer, die diesem Bild entspricht, betrug 194 Tage.

In dem Maße, als der Zeitraum bis zur Tötung der Tiere länger wird, nimmt auch die Zahl der Suberophagen in den Alveolen und Alveolarsepten immer mehr zu (Abb. 5). Von einem gewissen Zeitpunkt an sind Koniophagen in den interlobulären Septen zu erkennen (Abb. 10 und 12); in 1 Fall mit 243tägiger Bestaubungsdauer waren sie an dieser Stelle bereits recht zahlreich.

Die Alveolarzellen weisen, abgesehen von einigen mit schwammigem Aussehen, keine Besonderheiten auf und enthalten selten mehr als 2 Kerne. Ihre Zahl ist der Staubmenge proportional. Nur in einem 992 Tage lang dem Staube ausgesetzten Tier fanden wir im Inneren der Alveolen eine sehr große Anzahl dieser Zellen, die jedoch keine Staubgranulationen aufwiesen.

Abb. 5. Meerscheinchen 5: 336 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Ein anderer Aspekt von Koniophagen in den Alveolarsepten

Ein anderes Kennzeichen, das nur das Lungenbild der lange bestaubten Tiere betrifft, ist das Vorhandensein großer Koniophagen, bei denen es sich um wahre Synplasmen handelt. In einem 211 Tage lang in den Fabrikräumen belassenen Meerschweinchen fanden sich diese Elemente bereits angedeutet, aber erst in einem 336 Tage lang bestaubten Tier waren *Riesenkoniophagen* zu sehen, die dann bei noch längerer Bestaubungsdauer einen gewöhnlichen Befund darstellen. In diesen Synplasmen sind die Kerne wegen des vorhandenen Pigmentes nicht zu erkennen. Das Cytoplasma weist in einigen Fällen eine erhebliche Ribonucleinbasophilie auf. Die Riesenzellen dürften aus Aggregaten von Alveolarwandzellen hervorgegangen sein.

Von einem gewissen Zeitpunkt an bilden die intra-alveolären Suberophagen *Knötchen*, die zuerst nur verschwommen, dann deutlich abgegrenzt sind. Solche Knötchen

wurden zum ersten Male in einem 438 Tage lang dem Staub ausgesetzten Tiere gefunden. Pneumokoniotische Knötchen weisen alle Meerschweinchen mit noch längerer Expositionsdauer auf; sie sind bereits bei der Sektion deutlich zu erkennen (Abb. 6).

Abb. 6. Meerschweinchen 53: 1168 Tage lang bestaubt. Makroskopisches Lungenbild. Zahlreiche pneumokoniotische Knötchen

In den *Lungenhilusdrüsen* kann Pigment vorhanden sein, aber erst nach einer etwa einjährigen Exposition, und auch dann nur im Einzelfall in recht kleinen Mengen, verglichen mit denen, die in der Lunge vorkommen. In den anderen Organen haben wir keinen Staub angetroffen.

In den Lungen unserer Versuchstiere weisen sowohl die kleinen Makrophagen (große Alveolarzellen) als auch die großen fast immer zwei Arten *Pigment* auf: ein schwarzes, feines oder grobes, und ein *braunes, kristallines*, das eine positive Eisenreaktion gibt. Oft vermittelt die Färbung nach Perls einen Eindruck von der Menge und der Verteilung dieses Pigmentes. Besonders bei den länger dem Staub ausgesetzten Tieren findet man größere Mengen Eisen.

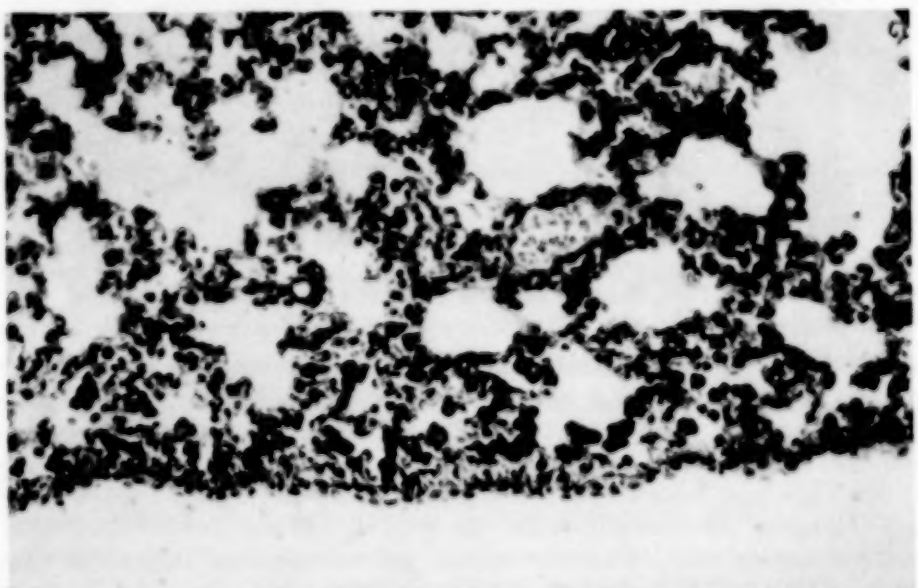


Abb. 7. Meerschweinchen 8: 372 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Beginn der Koniophagenagglomeration in den subpleuralen Alveolen

In den Knötchen länger bestaubter Tiere verdeckt der *schwarze Staub* fast stets das braune Pigment, aber bei Anwendung der Perlsschen Methode treten

Abb. 8. Meerschweinchen 84: 512 Tage lang bestaubt. Starke Lupenvergrößerung. Ein pneumokoniotisches Knötchen zu erkennen

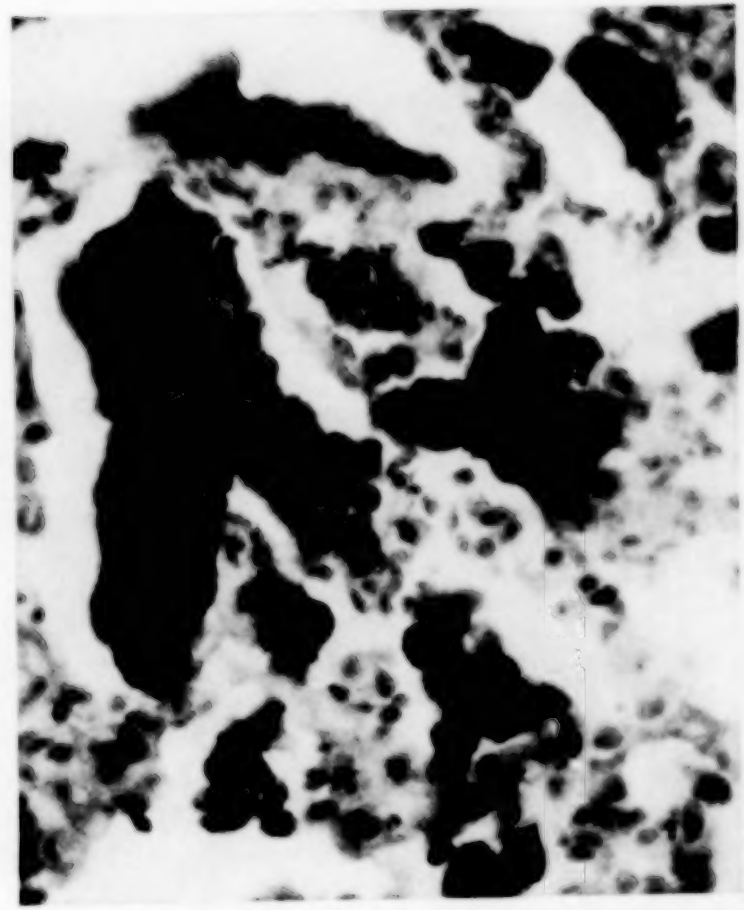


Abb. 9. Meerschweinchen 69: 721 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Große schwarze Staubablagerungen im Innern der Alveolen

stets mehr oder weniger beträchtliche Eisenmengen zutage. In einem 710 Tage und einem anderen 757 Tage lang bestaubten Meerschweinchen gibt es beträchtliche Mengen Eisen in den Alveolen, den Septa interalveolaria und interlobularia und den pneumokoniotischen Knötchen. In einem anderen, 773 Tage lang bestaubten Versuchstier kommt „flüssiges Eisen" in den Alveolen vor und imprägniert die

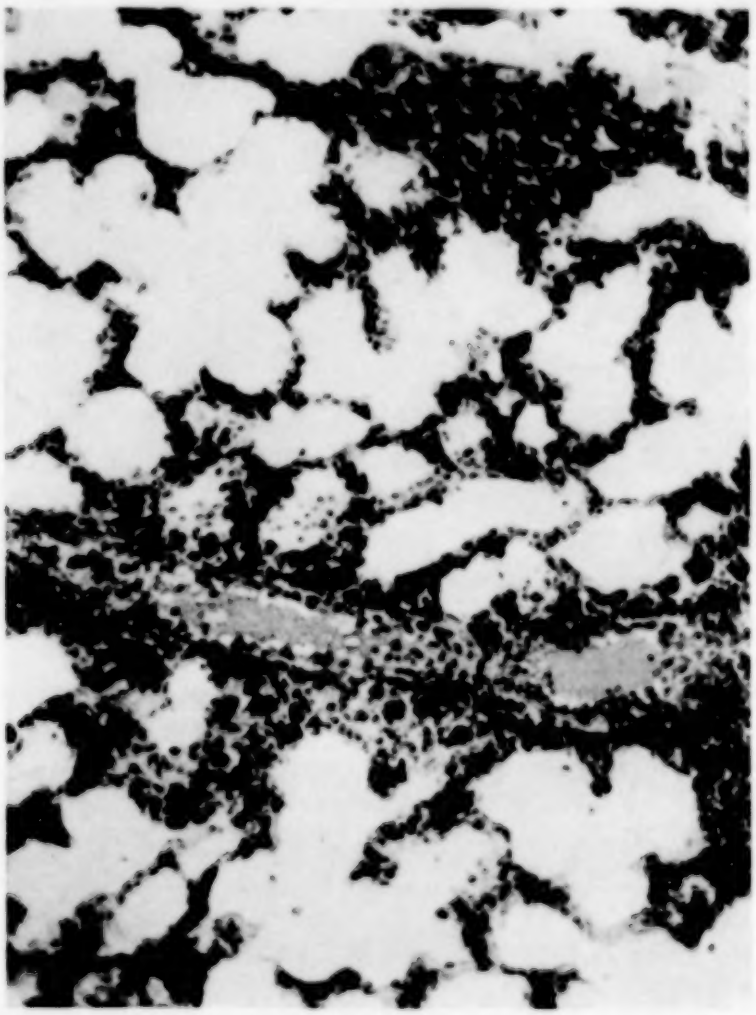


Abb. 10. Meerschweinchen 70: 730 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Zahlreiche Koniophagen in den Alveolarsepten, die zu den Interlobularsepten hin konvergieren; oben ein suberotisches Knötchen

Reticulumfasern der Alveolarsepten. Nach der Perlsschen Reaktion bleibt neben dem schwarzen Pigment stets braungelbes Pigment erhalten.

Nie konnten wir sehr große *Korkstaubteilchen* beobachten, doch sahen wir immer mittelgrobe (Abb. 4) und sehr feine Teilchen, die den bei der direkten Staubuntersuchung gefundenen entsprechen. In 1 Fall beobachteten wir in einem mittelkalibrigen Bronchus ein sehr grobes Staubteilchen, das die Kennzeichen der Korkzelle darbot (Abb. 13). Ferner sind Staubteilchen in den Bronchien Bronchioli und bei einem der Tiere im Innern der Wand eines großen Bronchus vorhanden; hier rief das Teilchen eine Fremdkörperreaktion und eine Infiltration kleiner Rundzellen hervor (Abb. 14).

Der Weg des Pigments in der Lunge. Die Untersuchung der den verschiedenen Expositionszeiten (56—1278 Tage) entsprechenden Lungen zeigt, daß der Staub nach einem ganz bestimmten Schema wandert. Anfangs ist er gleichförmig im Innern der Alveolen verteilt, ohne daß irgendeine Stelle bevorzugt wird; dann beginnt er sich an gewissen Stellen anzusammeln, besonders unter der Pleura (Abb. 7). Bis dahin geht

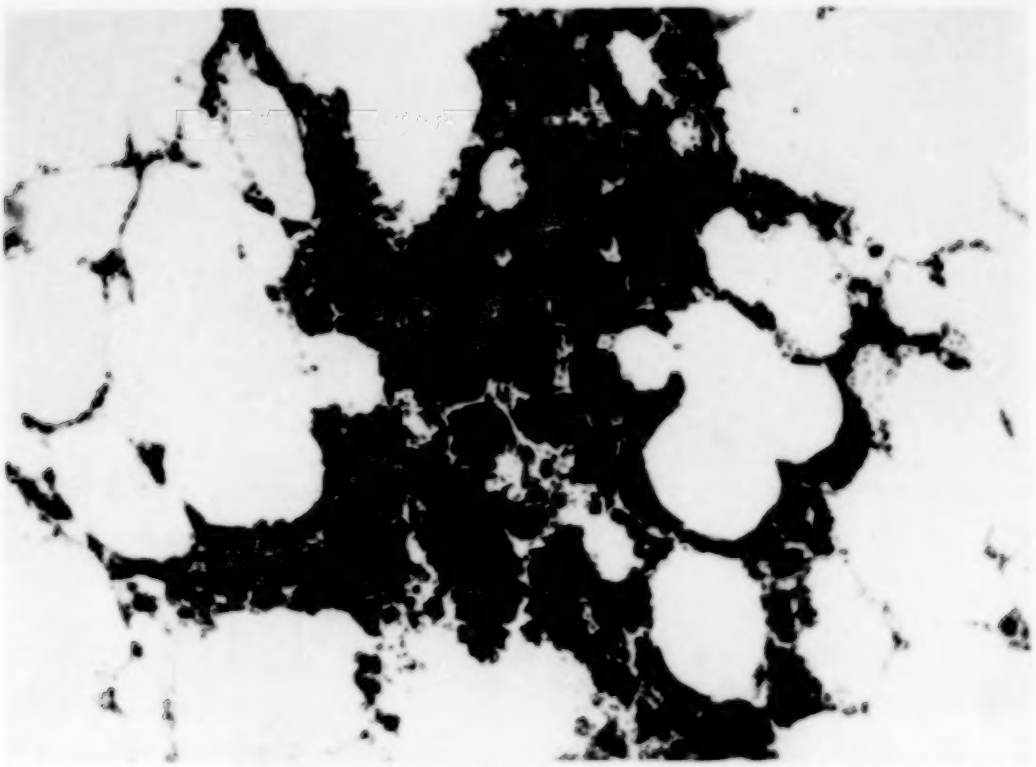


Abb. 11. Das gleiche Meerschweinchen wie in Abb. 10. Mittlere Vergr. Pneumokoniotisches Knötchen

der Weg in zentrifugaler Richtung durch die Bronchiallumen. Danach erfolgt die zentripetale Bewegung längs der Septa interalveolaria und der Septa interlobularia bis zu den dazugehörigen Drüsen; die Rückwanderung erfolgt auf dem Lymphwege. Damit wird das Vorhandensein großer Mengen Pigment in den Septa interlobularia und das späte Auftreten der Ansammlungen in den Hilusdrüsen verständlich.

Da es zweierlei Pigment, gelbes und schwarzes, gab, war es uns befremdlich, daß in den Drüsen nur schwarzes Pigment zum Vorschein kam.

Art der Schäden. Wir beobachteten zweierlei Art Schäden: *diffuse und knötchenförmige*; die ersteren sind interstitiell, die zweiten zum Teil intraalveolär, zum Teil interstitiell. Die Fibrillenbildung ist nie sehr erheblich.

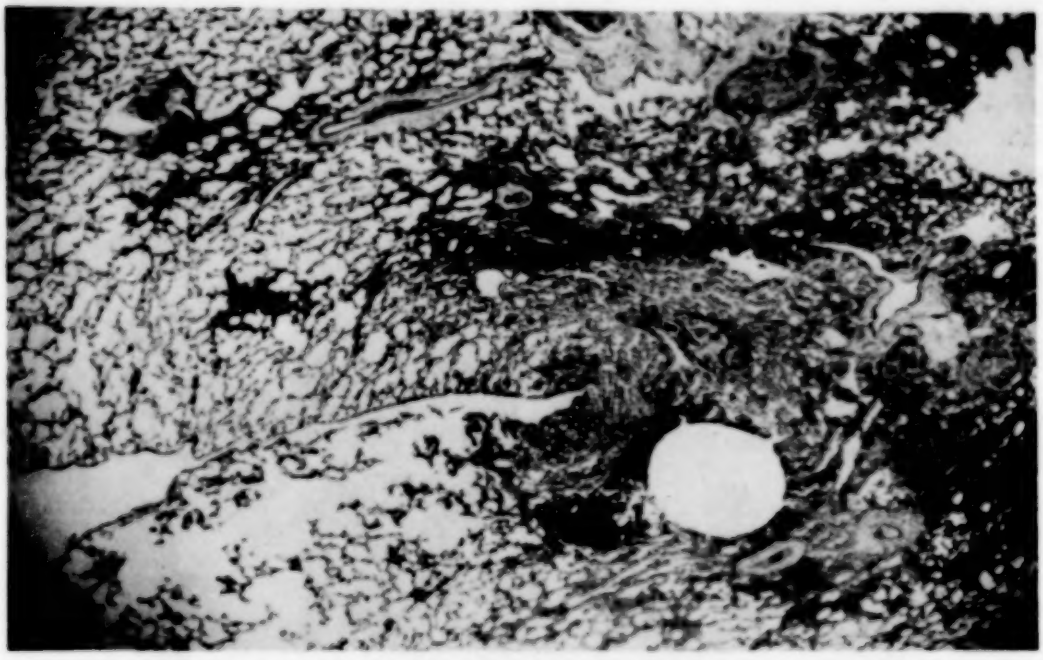


Abb. 12. Das gleiche Meerschweinchen wie Abb. 10. Lupenvergr. Pneumokoniotische Knötchen und eine einem Interlobularseptum entsprechende pneumokoniotische Streifenbildung (Pfeil)

Abb. 13. Meerschweinchen 6: 1180 Tage lang bestaubt. Korkstaub innerhalb der Bronchuslichtung

Diffuse Schäden. Bei der Betrachtung der Lungenschnitte von Tieren mit langer Expositionsdauer und großen Mengen Suberophagen in den Alveolarsepten fällt die deutliche Verdickung dieser Septen auf.

Sollte jedoch untersucht werden, welche Elemente diese „Verdickung" hervorrufen, so trafen wir nicht selten auf Schwierigkeiten, die daher rühren, daß diese Septen viele schwarze Makrophagen aufweisen, welche die restlichen Elemente verdecken. Ein Kennzeichen, das diesen Septen mit zahlreichen Koniophagen gemeinsam ist, ist ihr „starres" Aussehen. Andererseits ist die Beurteilung der Verdickung der Septen mit weniger Suberophagen zweifellos leichter; dafür sind

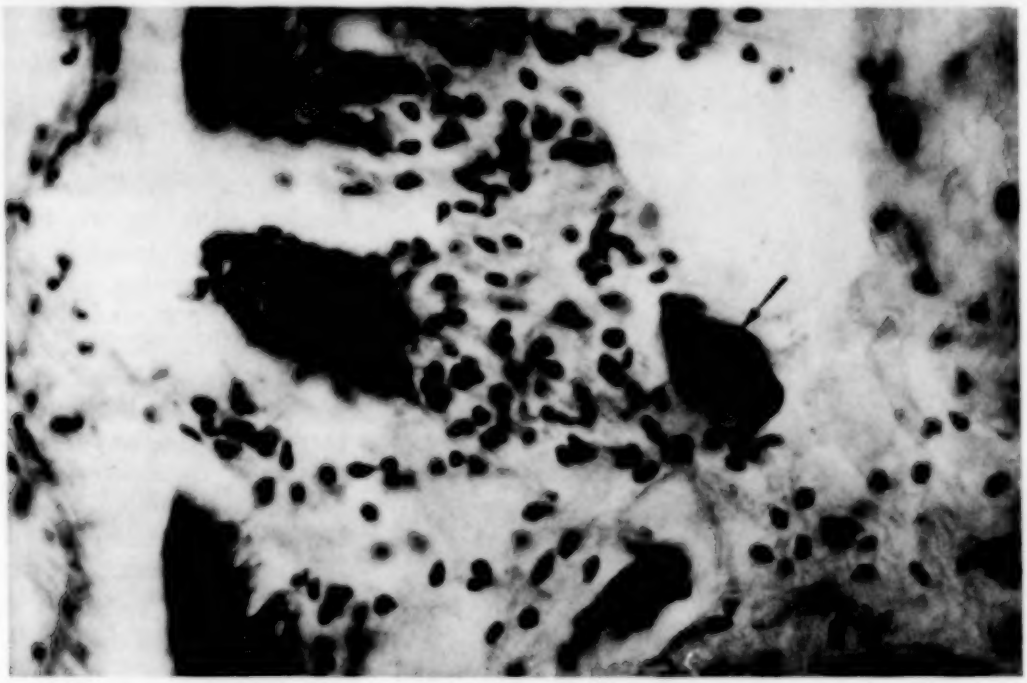


Abb. 14. Das gleiche Meerschweinchen wie in Abb. 13. Mittlere Vergr. Grober Staub im Chorion der Bronchialschleimhaut (Pfeil); Infiltration kleiner Rundzellen

jedoch die Schäden wieder unerheblicher, was neuerliche Schwierigkeiten mit sich bringt, da es bei den normalen Meerschweinchen zuweilen Bilder gibt, die eine Verdickung vortäuschen. Nach sorgfältiger Untersuchung der erwähnten Septen kann der Schluß gezogen werden, daß in einigen Fällen eine eindeutige Verdickung durch Fibroblasten vorliegt. Nie stießen wir hierbei auf van Gieson-positive Fibrillen. Aber einige Tiere wiesen bei Silberimprägnation (Tibor-Pap) zahlreiche, in verschiedenen Richtungen angeordnete Reticulinfasern auf. Alle Fälle, bei denen diese Verdickung vorzuliegen schien, entsprachen Tieren mit langdauernder Bestaubung.

Schwieriger ist es zu behaupten, daß wir jemals wirklich verdickte Interlobularsepten angetroffen haben; wir ziehen es vor, diese Frage zu verneinen. Es gibt allerdings in den lange bestaubten Meerschweinchen Septen mit äußerst zahlreichen Makrophagen, wodurch breite schwarze Streifen hervorgerufen werden.

Knötchenförmige Schäden. Die Knötchen können makroskopisch sehr leicht festgestellt werden. Sie fallen sofort an der äußeren Oberfläche des Organs auf — „subpleurale Knötchen" —, wo sie bisweilen Streifenbildungen verursachen; doch sind sie auch an der Schnittfläche zu erkennen. Sie bestehen in der Hauptsache aus Riesenmakrophagen, welche die Alveolen ausfüllen. Einige Knötchen

sind scharf abgesetzt, rund oder oval, besonders wenn das Tier lange Zeit dem Staube ausgesetzt war; die jüngeren Knötchen sind unscharf begrenzt und enthalten reichliche pigmentarme Zellen. In den länger bestaubten Tieren sind erwartungsgemäß Knötchen beider Typen sowie Übergangstypen zu finden. Die älteren Knötchen haben eine feste Beschaffenheit, und die Alveolarstruktur scheint völlig geschwunden zu sein. Die Reticulinfärbung zeigt aber, daß es sich um einen Alveolenverband voll großer Synplasmen handelt (Abb. 9), die Pigment und auch freien Staub enthalten. Zuweilen sind die Alveolen durch nicht verdickte Septen voneinander getrennt; in anderen Fällen scheidet sie eine wirkliche Verdickung voneinander ab. In diesen Septen erfolgte eine Neubildung ovaler Zellen vom Fibroblastentyp und präkollagener Fasern, die unregelmäßig angeordnet sind und nicht nur nach Tibor-Pap, sondern auch nach Mallory dargestellt werden können. Die Capillaren sind in den Knötchen entweder völlig kollabiert oder verschwunden.

Abb. 15. Kaninchen 1001: 1100 Tage lang bestaubt. Makroskopisches Lungenbild. Zahlreiche pneumokoniotische Knötchen zu erkennen

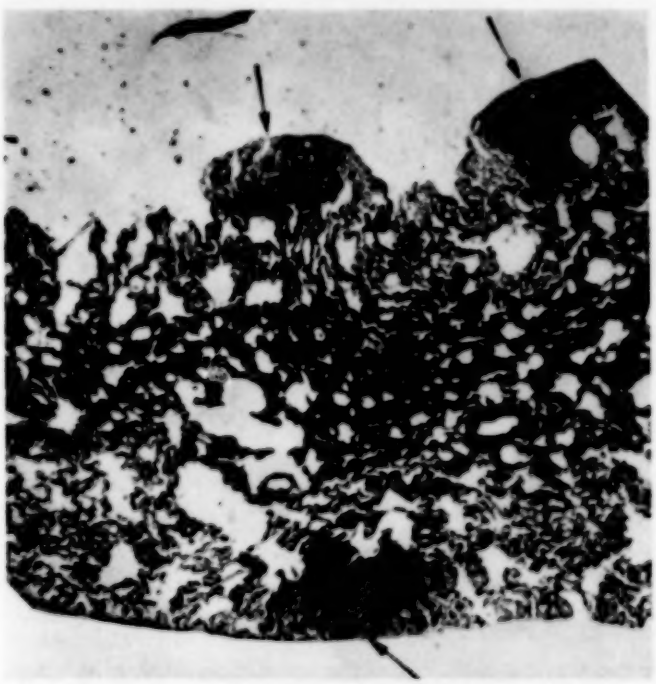


Abb. 16. Das gleiche Kaninchen wie Abb. 15. Lupenvergr. Drei subpleurale Knötchen zu beobachten

Die feste Konsistenz der Knötchen geht teils zu Lasten einer gewissen Atelektasie wie auch der Proliferation abgeflachter Alveolarepithele, die einen breiten kreisförmigen Saum zwischen den Makrophagen und der innersten Reticulumfaser des Septums besetzen.

Andere Knötchen stellen lediglich große Makrophagenverbände dar, die im Innern der Alveolen liegen. Nur ein einziges Mal fanden wir an der Peripherie eines Knötchens einen Lymphocytensaum.

Neben den Knötchen sind noch subpleurale Streifenbildungen zu beobachten, die Makrophagenaggregaten im Innern von Alveolen, Zellverdickungen der zugehörigen Alveolarsepten und Atelektasen entsprechen.

Acht Tiere wurden eine gewisse Zeit vor der Tötung aus dem Korkstaubmilieu entfernt. Ihre Expositionszeiten betrugen: 1024, 799, 1278, 572, 512, 721, 143, 1168 Tage. Die entsprechenden Zeitspannen zwischen der Entnahme aus dem Staubmilieu und der Tötung betrugen 10, 35, 42, 98, 98, 104, 104 bzw. 117 Tage.

Wir beobachteten keine merklichen Veränderungen im Vergleich zu den gleich lange bestaubten, aber nicht aus dem Staubmilieu entfernten Meerschweinchen; lediglich einige Knötchen schienen uns weniger deutlich abgesetzt zu sein. Wir deuten diesen Befund als Folge einer Ausscheidung der angesammelten Substanz. Auf Grund dieser Beobachtungen sind wir der Ansicht, daß nur weitaus längerdauernde Entfernungen aus dem Staubmilieu in der Lage sein könnten, der Lunge ihre normale Struktur wiederzugeben.

Korkstaubinhalation durch Kaninchen in den verschiedenen Abteilungen der Fabrik

Bisher wurden nur 7 der der Staubatmung ausgesetzten Kaninchen untersucht. Es interessierte uns jedoch insbesondere zu untersuchen, ob knötchenförmige Veränderungen auch in anderen Tierarten außer dem Meerschweinchen zu erzielen waren. Die Bestaubungsdauer schwankte zwischen 276 und 1100 Tagen.

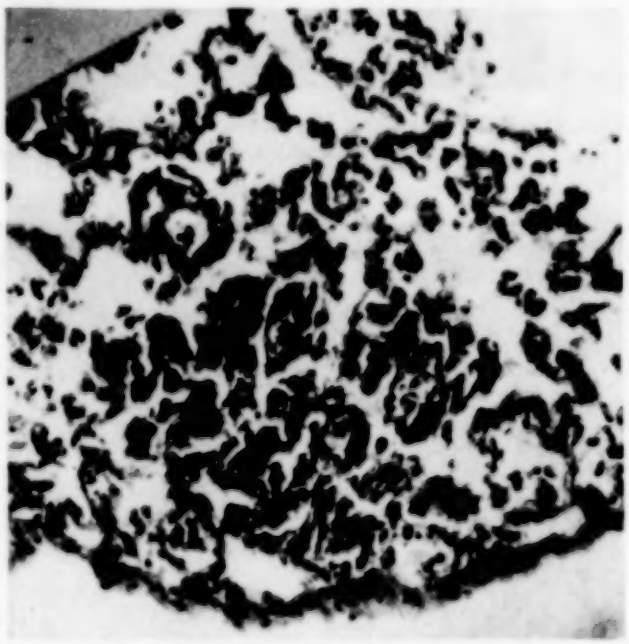


Abb. 17. Kaninchen 1004: 727 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Noch unscharf begrenztes subpleurales pneumokoniotisches Knötchen

Die Schäden traten bei einem 727 Tage lang in den Arbeitsräumen belassenen Tier und bei 3 anderen mit längerer Expositionszeit auf; bei den restlichen (276 Tage lang bestaubten) bildeten sie sich nicht aus. Bei diesen letzteren Tieren wurde Korkstaub hauptsächlich im Inneren der Alveolarsepten und, allerdings nur in sehr geringen Mengen, im Innern der großen Alveolarzellen vorgefunden.

Die Untersuchung der Lungen der verschiedenen Kaninchen läßt den Schluß zu, daß der feine und mittelgrobe Staub sich an erster Stelle in den großen Alveolarzellen anhäuft (Abb. 17), doch kommt auch freier Staub in den Alveolen vor. Die Alveolarzellen befördern das Pigment in die Septen und von da in die in den Interlobularsepten liegenden

Abb. 18. Kaninchen 1001: 1100 Tage lang bestaubt. Mittlere Vergr. Scharf abgesetztes subpleurales pneumokoniotisches Knötchen

Abb. 19. Das gleiche Kaninchen wie Abb. 18. Starke Vergr. Pneumokoniotisches Knötchen mit viel feinem und mittelgrobem Korkstaub

Lymphknötchen. In diesen Knötchen finden sich Phagocyten und auch große polynucleäre Makrophagen, wenn es sich um etwas gröberen Staub handelt.

Die Knötchen bestehen im wesentlichen aus Alveolarzellen. Anfangs sind diese Zellen noch gegenseitig abgegrenzt; später bilden sie sehr dichte Verbände, in denen die Zellumrisse nicht mehr zu erkennen sind; das Bild entspricht dann einer sehr großen cytoplasmatischen Masse mit verstreuten Kernen und teils feinem, teils mittelgrobem Staub. In den jungen Knötchen erfolgt keinerlei Reaktion von seiten der Zellen der Alveolarsepten; in den älteren Knötchen beobachtet man Proliferation eiförmiger Elemente, welche bündelartige Herde zwischen den großen Makrophagenhaufen bilden. Faserbildungen konnten wir in diesen Herden nicht beobachten; im Gegenteil beobachteten wir zuweilen das fast völlige Verschwinden der Alveolarsepten und der normalen Strukturen. Dieses Bild wird besonders gut durch Silberimprägnation dargestellt.

Einige Kaninchen wiesen neben den Interlobularsepten Herde aus großen Alveolarzellen und Fibrin auf.

2. Serie

Intraperitoneale, subcutane und intramuskuläre Injektion am Meerschweinchen (sterile Korkstaubsuspension)

Intraperitoneale Injektion. Bei dieser Serie wurden 21 Meerschweinchen eingesetzt, die alle intraperitoneale Injektionen erhielten (vgl. Tabelle 1); an 7 wurden gleichzeitig intramuskuläre und subcutane Injektionen vorgenommen, die letzteren am Oberschenkel.

Staubart: Nr. 1, aus der Regranuladoabteilung; Nr. 2, aus der Zerkleinerungsabteilung; Nr. 3, aus der Vermischungsabteilung; Nr. 4, aus der Siebungsabteilung.

Todesart: Mn (natürlicher Tod — das Meerschweinchen wurde tot aufgefunden); Ma (Tod durch Zwischenfall während oder unmittelbar nach der Injektion); Se (Tötung durch Äther); Ss (Tötung durch Verbluten mittels Durchschneidung des Halsgefäßbündels nach vorangegangener intraperitonealer Allgemeinbetäubung mittels Dumas-Gemisch).

Meerschweinchen 230: Die intravenös verabreichte Menge kann nicht gewährleistet werden, da die Vene sehr dünn war und die ebenfalls sehr dünne Injektionsnadel sich sofort nach Injektionsbeginn verstopfte.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, wurden 11 Tiere nach ziemlich kurzen Intervallen getötet. Bei 9 wurde mit Unterstützung Herrn Dr. Francisco Parreiras vermittels Ausstrichen die Zellzusammensetzung der Bauchfellflüssigkeit untersucht.

Die *Sektionsbefunde* sind folgende: In den ersten 3 Std wurde ein trüber Erguß vorgefunden, der mengenmäßig zwischen 1 und 3,5 cm^3 schwankte. Am Ende der 1. Std befand sich ziemlich viel freier Staub in dem Cavum peritonei, aber es kamen auch knötchenförmige Korkstaubaggregate zur Beobachtung. Die freie Staubmenge nahm immer mehr ab, und nach 12 Std fanden sich nur noch knötchenförmige Agglomerate. Bei den Meerschweinchen, welche die letzte Injektion Monate vor der Tötung erhalten hatten, wurden Verwachsungen der

Tabelle 1. *Korkstaubinjektionen an Meerschweinchen*

Versuchsnummer	Applikationsmodus	Staubart		Gesamtzahl der Injektionen	Jeweils injizierte Menge	Gesamte injizierte Menge		Tod	Zeitabstand zwischen 1. Injektion und Tod	Zeitabstand zwischen letzter Injektion und Tod
		Qualität Nr.	Prozentsatz %		cm³	cm³	g			
205	I. P.	1	2,5	5	1—1,5	7	0,175	Mn	146 Tage	104 Tage
206	I. P. S. C.	1	2,5	3 3	1 0,1—0,2	3 0,4	0,075 0,018	Se	8 Tage	3 Tage
207	I. P. S. C.	1	2,5	8 7	1 0,1—0,2	8 0,8	0,200 0,020	Mn	101 Tage	85 Tage
208	I. P. S. C.	1	2,5	8 7	1 0,1—0,2	8 0,8	0,200 0,020	Ss	206 Tage	190 Tage
209	I. P. S. C.	3	0,25	3 3	1 0,5	3 1,5	0,0075 0,00375	Se	8 Tage	3 Tage
210	I. P. S. C.	3	0,25	8 8	1 0,5	8 4	0,020 0,010	Mn	52 Tage	36 Tage
211	I. P. S. C.	3	0,25	8 8	1 0,5	8 4	0,020 0,010	Mn	88 Tage	72 Tage
212	I. P. S. C.	3	0,25	8 8	1 0,5	8 4	0,020 0,010	Ss	206 Tage	190 Tage
213	I. P.	4	3,75	6	1—1,5	8,5	0,31875	Se	98 Tage	84 Tage
218	I. P. I. Pul.	1	2,25	1 1	0,5 0,5	0,5 0,5	0,0125 0,0125	Ss	18 Tage	18 Tage
221	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	1 Std	1 Std
222	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	2 Std	2 Std
223	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	3 Std	3 Std
224	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	6 Std	6 Std
225	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	12 Std	12 Std
226	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	24 Std	24 Std
227	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	36 Std	36 Std
228	I. P. I. M.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	48 Std	48 Std
229	I. P. I. M.	2	2,5	1 1	1,5	1,5	0,0375	Se	72 Std	72 Std
230	E. V. I. C.	1	2,5	1 2	0,2 0,2—1	0,2 ? 1,2	0,005 ? 0,030	Ma	29 Tage 2 Tage	29 Tage 30 sec
231	E. V.	1	2,5	1	0,3	0,3	0,0075	Ss	7 Tage	7 Tage
233	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	48 Std	48 Std
234	I. P.	2	2,5	1	1,5	1,5	0,0375	Se	72 Std	72 Std

Zeichenerklärung. Applikationsmodus: I.P. (intraperitoneal); S.C. (subcutan; ein Teil dieser Injektionen erfolgte subcutan, ein anderer gleichzeitig damit intramuskulär in die Schenkelbasis); I.P. (intrapulmonal); I.M. (intramuskulär; auf Grund eines technischen Fehlers war bei den Meerschweinchen 228 und 229 ein Teil der Injektion intraperitoneal, ein Teil intramuskulär in das Rectum gelangt); E.V. (intravenös; bei Meerschweinchen 230 in die Schenkelvene. Bei Meerschweinchen 231 in die V. cava caudalis); I.C. (intrakardial).

Darmschlingen unter sich und mit der vorderen Bauchwand beobachtet, die sich nur ziemlich schwer lösen ließen.

Bei einem dieser Tiere (Nr. 207), das die letzte Injektion 85 Tage vor der Tötung erhalten hatte, waren zahlreiche schwarze Klumpen von Stecknadelkopf- bis Reiskorngröße und starke, ausgedehnte Verwachsungen zwischen den Organen, insbesondere Leber, Milz und Darmschlingen zu sehen; die ganze linke Hälfte der Bauchhöhle war ein Verband von Verwachsungen von der Zwerchfellkuppel bis zur Schenkelbasis.

Histologisch wies das Peritoneum in dieser Versuchsreihe die nachstehend geschilderten Bilder aus. *Schon 1 Std nach der Injektion* lagert sich der Korkstaub der Serosaoberfläche an. Die Adhäsion erfolgt über ein fibrinöses Exsudat.

Die Allgemeinreaktion des Bauchfells entspricht in den ersten Stunden einem fibrinös-granulocytären Entzündungsprozeß. Die histologischen Befunde sind sehr anschaulich, und hinsichtlich der neutrophilen Granulocyten stimmen die Prozentteile der in den Ausstrichen festgestellten Zellen damit gut überein (Tabelle 2). Größere Mengen dieser Elemente beginnen jedoch erst nach etwa 3 Std in den Staubaggregaten aufzutreten, um von diesem Zeitpunkt an das Entzündungsbild zu beherrschen. In den beiden ersten Stunden besteht eine beträchtliche Hyperämie, Fibrinexsudation und Proliferation der fixen Bindegewebselemente und der Serosadeckzellen. Auch hierbei herrscht wieder Übereinstimmung zwischen den histologischen und den Ausstrichbefunden: In Tabelle 2 finden sich die größten Prozentzahlen der Serosazellen bei den nach 1—2 Std getöteten Meerschweinchen. Die beweglich gewordenen fixen Zellen dringen in die Staubkonglomerate ein. Obwohl die Neutrophilen zu diesem Zeitpunkt noch nicht so zahlreich sind wie in den darauffolgenden Stunden, vermögen sie doch schon Bilder wie das der Abb. 20 (3 Std) hervorzurufen, welche einen beachtlichen, vom Korkstaub ausgeübten Chemotropismus bekunden.

Von 3 Std ab treten die neutrophilen Granulocyten in außerordentlich dichten Mengen in den Staubzellkonglomeraten, im benachbarten Bauchfell und sogar in Bezirken dieses letzteren ohne Fremdkörperdepots auf. Das Exsudat ist flüssigkeitsreich.

Das Fibrin hat eine wichtige Aufgabe bei der Abschirmung der Fremdkörperdepots gegenüber dem Cavum peritonei. Es ordnet sich dergestalt an, daß es ein

Tabelle 2. *Meerschweinchen: Intraperitoneale Injektion von 1,5 cm³ 2,5%-Staub Nr. 2 Prozentanteile der verschiedenen, in der Peritonealflüssigkeit gefundenen Zellen*

Zellart	Meerschweinchen Nr.								
	221	222	223	224	225	226	227	233	234
	Zeitabstand (Stunden) zwischen Injektion und Tod								
	1 Std	2 Std	3 Std	6 Std	12 Std	24 Std	36 Std	48 Std	72 Std
Eosinophile	1	5	1	—	—	—	—	1	—
Neutrophile (segmentierte, stäbchenförmige, Metamyelocyten und Myelocyten)	7	5	72	77	81	79	68	65	71
Lymphocyten	49	71	17	17	11	1	9	6	17
Monocyten	2	—	1	5	2	5	1	—	2
Serosazellen	35	19	5	—	6	8	5	14	1
Nicht identifizierte Zellen	3	—	2	—	—	4	2	3	4
Makrophagen	3	—	1	—	—	3	4	11	5
Plasmocyten	—	—	1	1	—	—	1	—	—

Abb. 20. Meerschweinchen 223: getötet 3 Std nach einmaliger intraperitonealer Injektion. Mittlere Vergr. Parietales Peritoneum. Korkstaubdepotherde. Man beachte den Reichtum an Exsudatzellen

Abb. 21. Meerschweinchen 226: getötet 24 Std nach einmaliger intraperitonealer Injektion. Schwache Vergr. Omentum. Ein Korkstaubherd ist bereits von einem Fibrinstreifen (Pfeil) umgeben, der ihn vom Cavum peritonei trennt

Umfassungsbündel bildet, das schon bei einem nach 3 Std getöteten Tier sehr deutlich ist und später — nach 24 Std — besonders ausgeprägt ist (Abb. 21). Dieser Umstand erklärt das knötchenförmige Aussehen der Staubansammlungen.

Die fibrinös-granulocytären Infiltrationen können auch in den fibrösen Septen des quergestreiften Muskels der vorderen Bauchwand gefunden werden.

Von 36 Std ab beginnen sich nekrotisierende Prozesse in den Granulocyten einzustellen, die durch Kerntrümmer dargestellt werden können, welche bedeutende Aggregate bilden.

Die Proliferation fixer Zellen imponiert besonders nach 36 Std und beherrscht späterhin völlig das Bild: Diese Histiocyten und Fibroblasten nehmen in dem den Staubaggregaten zugrunde liegenden Bindegewebe fortschreitend zu. Nun erscheinen Neocapillaren und Bindegewebsfasern unter dem Bild eines Granulationsgewebes. Dieses Gewebe dringt in das Fibrin- und Staubaggregat ein (Abb. 22, 23), und es erscheinen die ersten Fremdkörperriesenzellen (Abb. 23; 72 Std). Die Granulocyten bleiben noch in großer Zahl erhalten, hauptsächlich an den Stellen, an denen die Kork- und Fibrinaggregate anhaften. Im Granulationsgewebe nimmt die Zahl der Fremdkörperriesenzellen fortschreitend zu und auch die Bindegewebsfasern werden allmählich immer zahlreicher.

Abb. 22. Meerschweinchen 234: getötet 72 Std nach einmaliger intraperitonealer Injektion. Mittlere Vergr. Omentum. Junges Granulationsgewebe mit vielen Exsudatzellen

In einem nach 8 Tagen getöteten Tier wurden bei der Sektion dichte Verwachsungen zwischen den Darmschlingen und dieser mit der vorderen Bauchwand festgestellt. Das diese Verwachsungen bildende Gewebe ist fibrös, enthält viele Fibroblasten, bereits recht viele Kollagenfasern und eine dichte Menge präkollagener Fasern. Die Färbung nach Weigert läßt noch einiges Fibrin erkennen.

Die Knötchen sind jetzt echte Fremdkörpergranulome mit einer erheblichen Menge Riesenzellen und einer wechselnden Anzahl kleiner lympho-plasmo-granulocytärer Rundzellen. In einem 101 Tage nach der 1. und 85 Tage nach der letzten Injektion getöteten Tier fanden wir, außer starken alten Verwachsungen (Abb. 24), im Inneren der Korkstaubzellen noch reichliche Mengen Granulocytenanhäufungen. Selbst bei den lange nach der letzten Injektion getöteten Meerschweinchen wurden stets kleine Rundzellen, besonders Granulocyten angetroffen.

Auffallend ist, daß das Bindegewebe, obwohl es frühzeitig kollagene und präkollagene Fasern aufweist, nicht völlig veraltet, sondern zahlreiche Fibroblasten und Gefäße beibehält (Abb. 25).

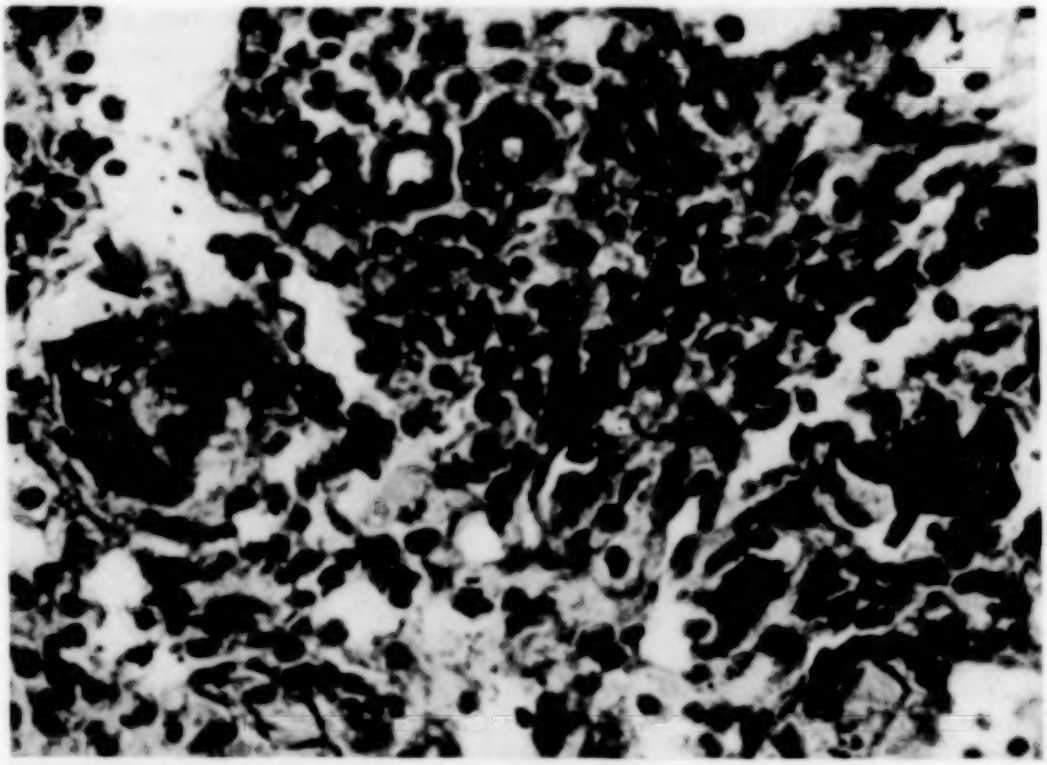


Abb. 23. Das gleiche Meerschweinchen wie Abb. 22. Starke Vergr. Omentum. Junges Granulationsgewebe mit vielen Exsudatzellen und bereits einer groben Korkstaub enthaltenden Fremdkörperriesenzelle (Pfeil)

Abb. 24. Meerschweinchen 207: getötet 101 Tage nach der 1. und 85 Tage nach der letzten Injektion. Starke Lupenvergr. Fibröse Narbengewebeverwachsungen, die Staubansammlungen zwischen einer Darmschlinge und der vorderen Bauchwand enthalten

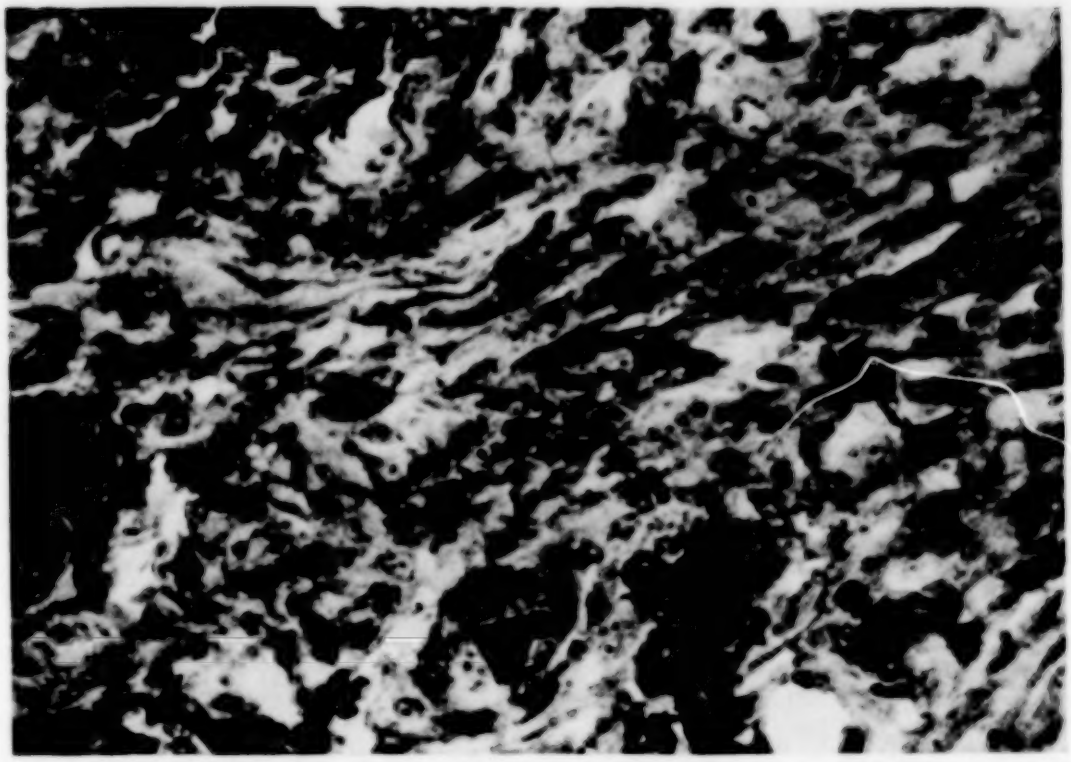


Abb. 25. Das gleiche Meerschweinchen wie Abb. 24. Starke Vergr. Das Narbengewebe bewahrt auf Grund zahlreicher Fibroblasten ein gewisses jugendliches Aussehen. Korkstaub zu erkennen

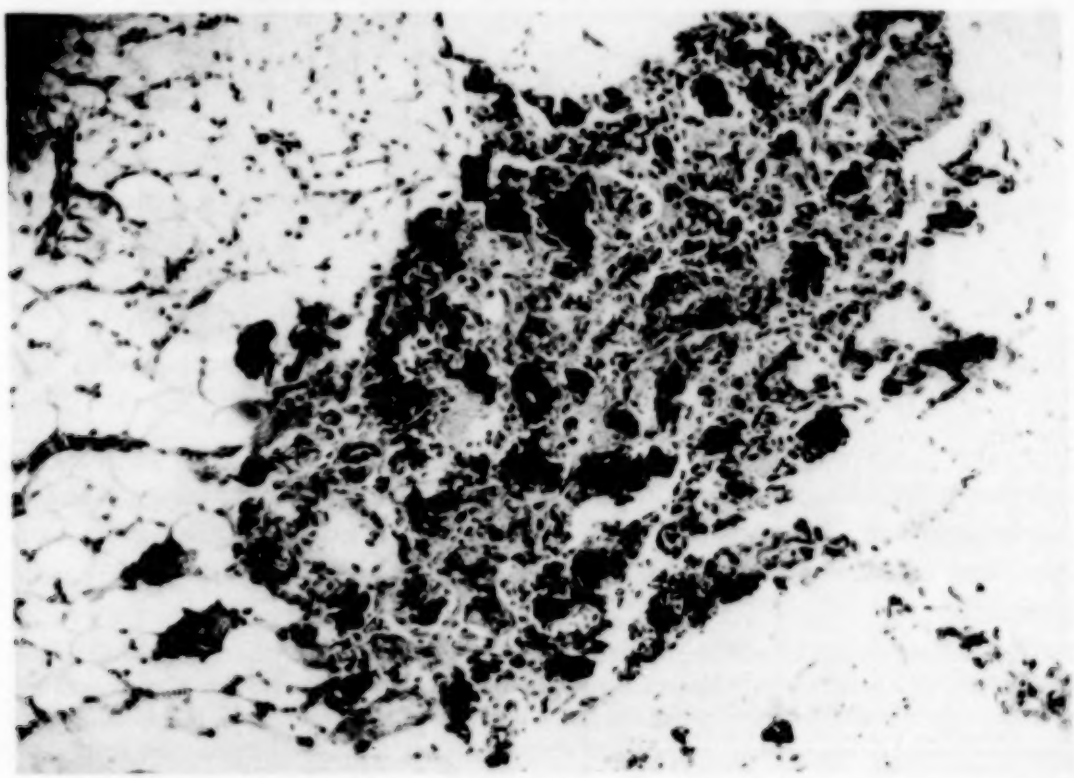


Abb. 26. Meerschweinchen 208: getötet 206 Tage nach der 1. und 190 Tage nach der letzten Injektion. Mittlere Vergr. Omentum. Ein Korkstaub enthaltendes Knötchen: Fremdkörpergranulom mit einigen kleinen Rundzellen

Zwei andere Erscheinungen verdienen noch erwähnt zu werden: Das Verschwinden des Pigments aus einigen Staubteilchen und das Vorhandensein von Staub in den retroperitonealen Ganglien.

Subcutane und intramuskuläre Injektion. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, wurden 9 Meerschweinchen verwandt. Anfänglich injizierten

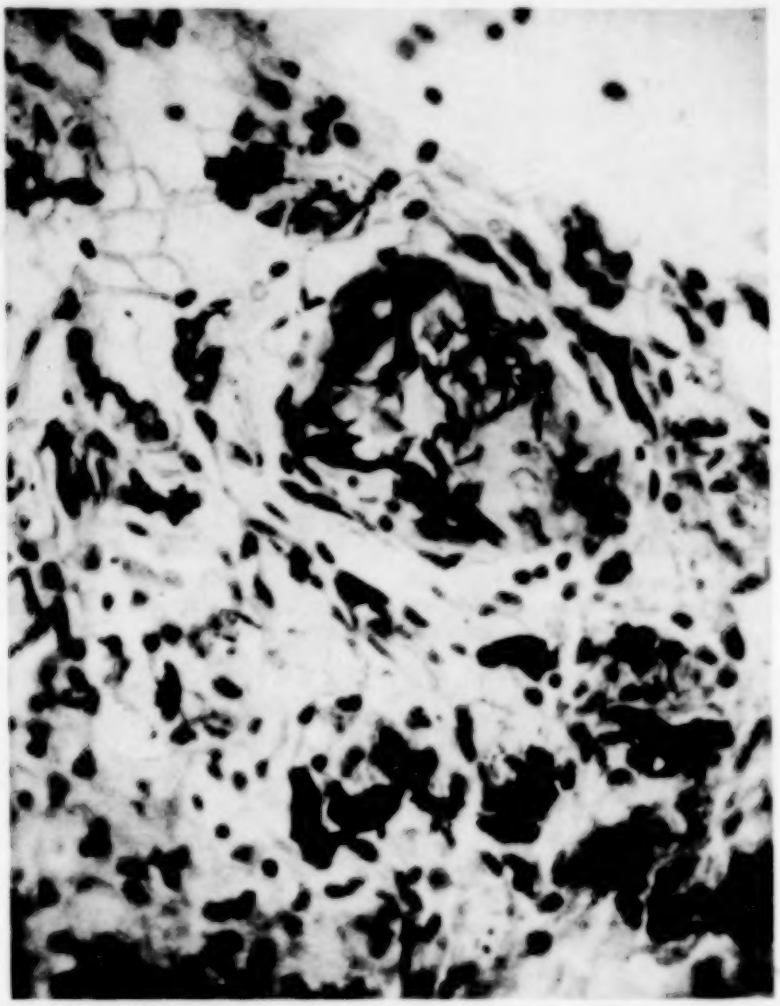


Abb. 27. Das gleiche Meerschweinchen wie Abb. 26. Starke Vergr. Omentum. Eine Korkstaub enthaltende Fremdkörperriesenzelle

wir eine 2,5%ige Suspension, aber da wir feststellten, daß es äußerst schwierig ist, diese Flüssigkeit zu spritzen, gingen wir zu einer weniger konzentrierten Lösung (0,25%) über. Die erhobenen Befunde entsprechen im wesentlichen denen im Bauchfell, nur die Fibrinmenge ist geringer.

Zu Anfang ist ein erhebliches granulocytäres Exsudat zu beobachten, aber schon früh beginnen histiocytäre Zellen zu wuchern, und es entsteht ein Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen, die den Staub einschließen (Abb. 28). Die granulocytäre Komponente ist in den ersten Tagen sehr ausgesprochen und geht bisweilen mit Histolyse einher. Bei einem der Meerschweinchen erkennt man an Stelle der 8 Tage zuvor erfolgten Injektion einen Absceß. Die Granulocyten bleiben in den Granulomen stets erhalten, auch bei Tieren, bei denen der Staub lange Zeit

in den Geweben verblieben war. Die Zahl der Riesenzellen ist bei den älteren Fällen sehr groß. Es gibt auch Histiocyten, welche feine Staubteilchen umschließen. Das Auftreten von Fibrillen im Granulom geschieht verhältnismäßig frühzeitig.

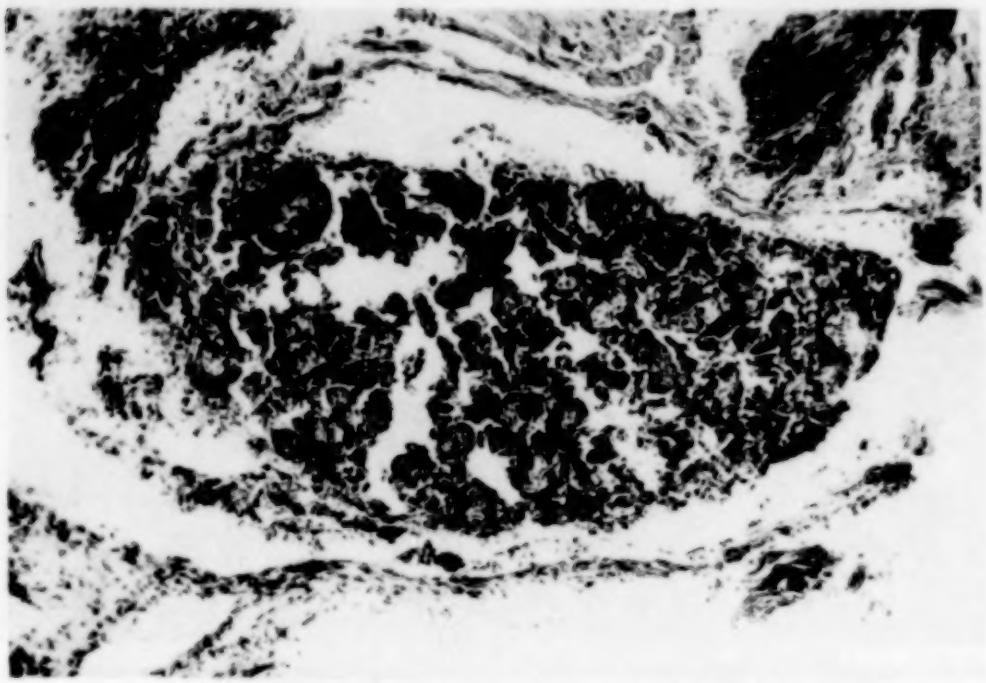


Abb. 28. Meerschweinchen 206: getötet 8 Tage nach der 1. und 3 Tage nach der letzten Injektion. Mittlere Vergr. Ein Korkstaub enthaltendes Knötchen in einem quergestreiften Muskel

3. Serie

Injektionen steriler Korkstaubsuspensionen in den Venenkreislauf (großer Kreislauf) am Kaninchen

Zu dieser Versuchsreihe (Tabelle 3) wurden 14 Kaninchen verwandt. Davon gingen 3 ganz kurz nach der Injektion ein. Diese Tiere wiesen

Tabelle 3. *Korkstaubinjektionen an Kaninchen*

Versuchsnummer	Applikationsmodus	Staubart		Gesamtzahl der Injektionen	Jeweils injizierte Menge	Gesamte injizierte Menge		Tod	Zeitabstand zwischen 1. Injektion und Tod	Zeitabstand zwischen letzter Injektion und Tod
		Qualität Nr.	Prozentsatz %		cm³	cm³	g			
1021	E. V.	4	3,75	1	2	2	0,0750	Ma	15 sec	15 sec
1022	E. V.	4	3,75	1	2	2	0,0750	Ma	15 sec	15 sec
1023	E. V.	4	3,75	1	0,5	0,5	0,01875	Ma	15 sec	15 sec
1024	E. V.	1	0,25	2	0,8—1	1,8	0,0045	Mn	13 Tage	6 Tage
1025	E. V.	1	0,25	9	1	9	0,0225	Stb	150 Tage	94 Tage
1026	E. V.	1	0,25	9	1	9	0,0225	Mn	224 Tage	168 Tage
1027	E. V.	1	0,25	9	1	9	0,0225	Ss	234 Tage	178 Tage
1028	E. V.	1	0,25	4	1	4	0,0100	Stb	36 Tage	8 Tage
1029	E. V.	3	0,25	3	2	6	0,0150	Stb	8 Tage	3 Tage
1030	E. V.	3	0,25	12	2	24	0,0600	Ss	188 Tage	160 Tage
1031	E. V.	3	0,25	12	2—3	25	0,0625	Stb	122 Tage	94 Tage
1033	E. V.	2	0,20	2	5	10	0,0200	Ma	2 Tage	30 min
1034	E. V.	2	0,20	6	5	30	0,0600	Stb	191 Tage	177 Tage

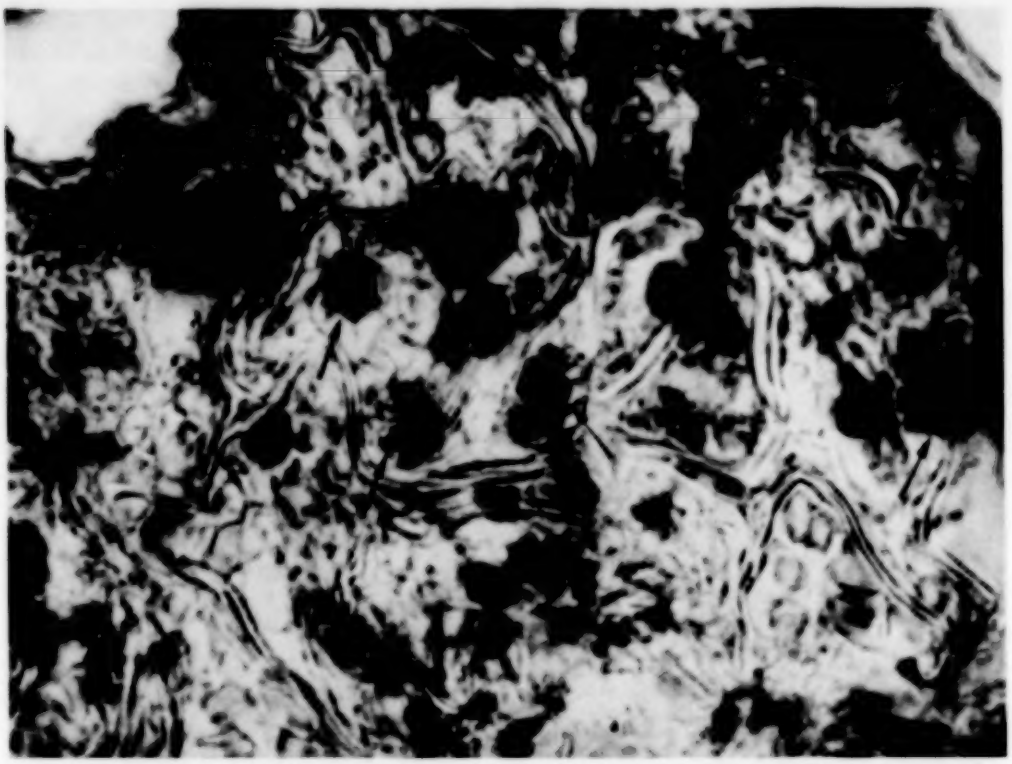


Abb. 29. Kaninchen 1021: getötet 15 sec nach einmaliger Injektion. Starke Vergr. Immersion. Inneres einer kleinen Lungenarterie. Sog. Eosinophilen-Korkstaubembolie (Pfeile)

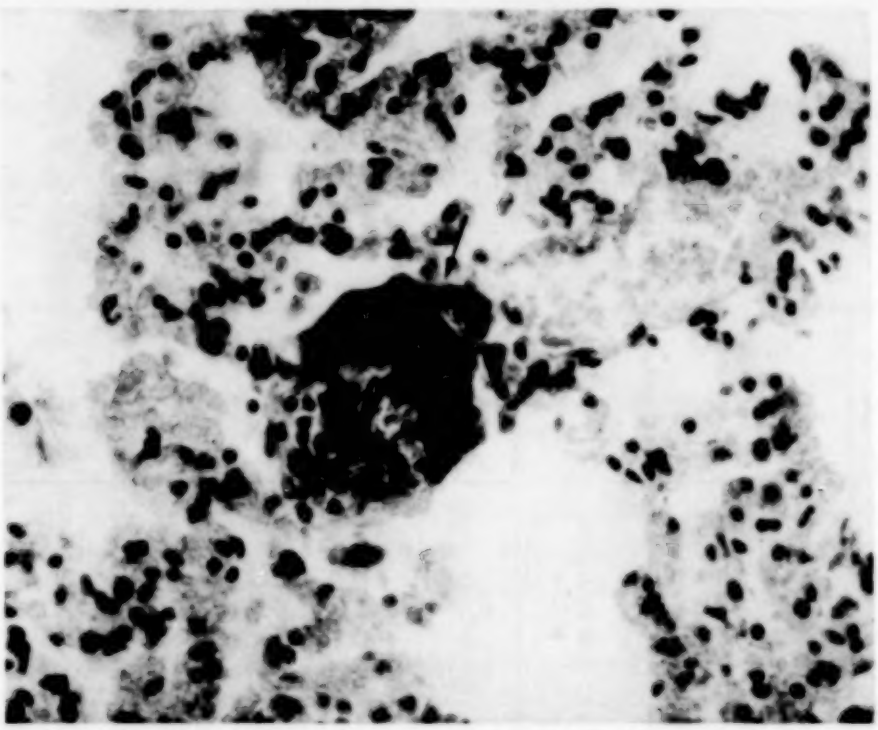


Abb. 30. Kaninchen 1024: getötet 13 Tage nach der 1. und 6 Tage nach der letzten Injektion. Mittlere Vergr. Korkstaubembolie in einer kleinen Lungenarterie; erhebliche Proliferation fixer Zellen um die Arterie. Der schwarze Fleck entspricht einem Kernaggregat (oberer Pfeil)

ein sehr merkwürdiges Bild auf, dessen Bedeutung wir in keiner Weise zu erklären vermögen: Die Anlagerung äußerst zahlreicher eosinophiler Zellen an den in den Lungenarterien embolisierten Kork (Abb. 29).

Zeichenerklärung. E.V.: Intravenöse Injektion, gewöhnlich in die Ohrvene, oder wenn diese nicht möglich, in die rechte Schenkelbasisvene.

Abb. 31. Das gleiche Kaninchen wie Abb. 30. Starke Vergr. Embolie in einer kleinen Lungenarterie. Staubhaltige Fremdkörperriesenzelle

Staubart: Nr. 1, aus der Regranuladoabteilung; Nr. 2, aus der Zerkleinerungsabteilung; Nr. 3, aus der Vermischungsabteilung; Nr. 4, aus der Siebungsabteilung.

Todesart: Mn (natürlicher Tod — das Meerschweinchen wurde tot aufgefunden); Ma (Tod durch Zwischenfall während oder unmittelbar nach der Injektion); Stb (getötet wegen bulbären Traumas); Ss (Tötung durch Verbluten mittels Durchschneidung des Halsgefäßbündels nach vorangegangener intravenöser Anaesthesie mittels Dumas-Gemisch).

Die Präparate vermittelten uns einen genauen Einblick in das Schicksal des auf diesem Wege injizierten Staubes. Die Korkstaubteilchen befinden sich im Innern der kleinen Lungenarterien und der Arteriolen, und die feinsten Teilchen in den interalveolären Capillaren. Die 1. Reaktion auf das Erscheinen des

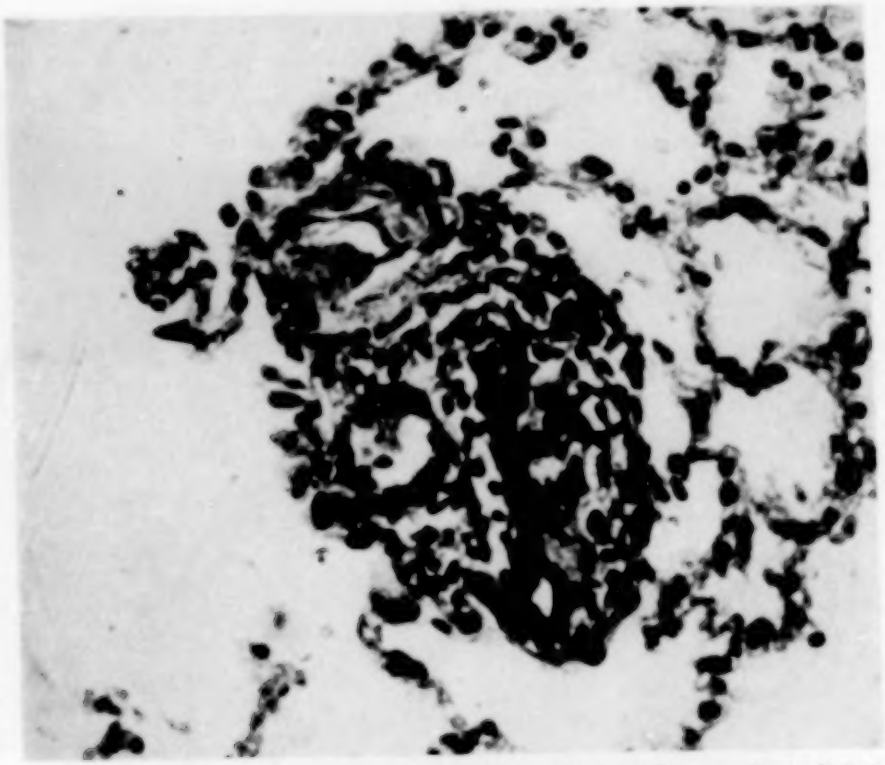


Abb. 32. Das gleiche Kaninchen wie Abb. 30. Mittlere Vergr. Embolisierter Kork — Stäbchenfragment — und beträchtliche Proliferation fixer Zellen um die Arterie

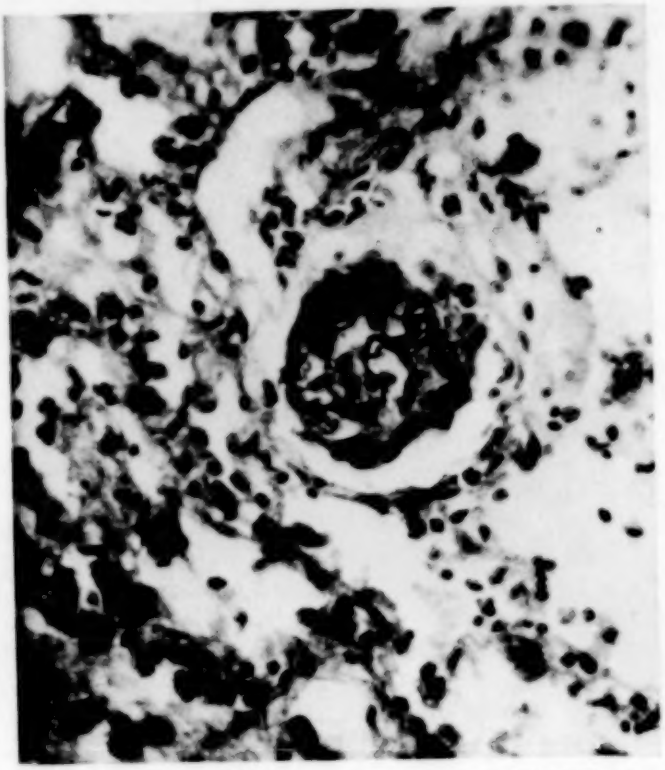


Abb. 33. Kaninchen 1026: getötet 224 Tage nach der 1. und 168 Tage nach der letzten Injektion. Mittlere Vergr. Injizierten Staub enthaltende Fremdkörperriesenzelle, die eine Lungenarterie einnimmt

Abb. 34. Kaninchen 1027, getötet 254 Tage nach der 1. und 178 Tage nach der letzten Injektion. Mittlere Vergr. Embolisierter Staub im Lumen einer Arterie; beginnende Fremdkörperriesenzellenbildung

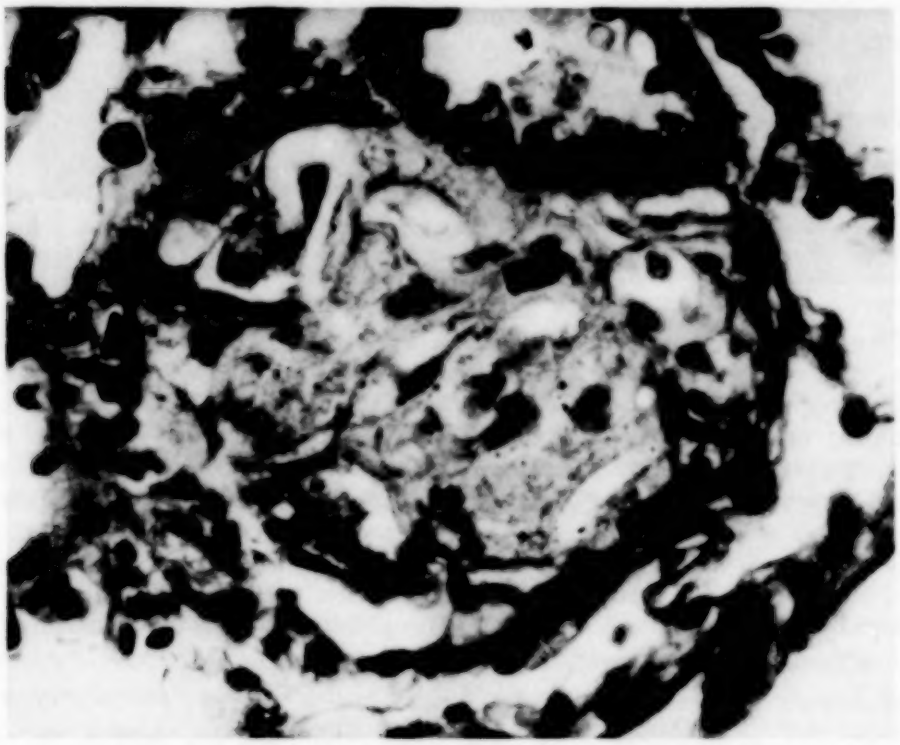


Abb. 35. Das gleiche Kaninchen wie in Abb. 34. Starke Vergr. Arterie mit Staubteilchen, ausgefüllt mit großen, hellen, den großen Alveolarzellen ähnlichen Zellen

Korkstaubs ist neben Auftreten eosinophiler aber auch neutrophiler Granulocyten; schon frühzeitig beginnt eine Proliferation fixer Zellen, nicht nur an der Wand der embolisierten Gefäße, sondern auch in deren Umgebung. Es wird auch Staub

vorgefunden, der keinerlei Reaktion von seiten des Lungengewebes hervorruft. Bisweilen sieht man als ziemlich frühzeitige Reaktion eine erhebliche Wucherung fixer Zellen der Alveolarsepten, was zu deren Verdickung führt.

Monate nach der letzten Injektion sind die bisher geschilderten Bilder bereits nicht mehr zu sehen. Dann liegt der Staub entweder noch intakt im Innern der Gefäße, häufiger aber befindet sich der grobe Korkstaub in Fremdkörperriesenzellen (Abb. 31, 33 und 34). Diese Zellen liegen entweder der inneren Gefäßwand an oder ersetzen sie auch.

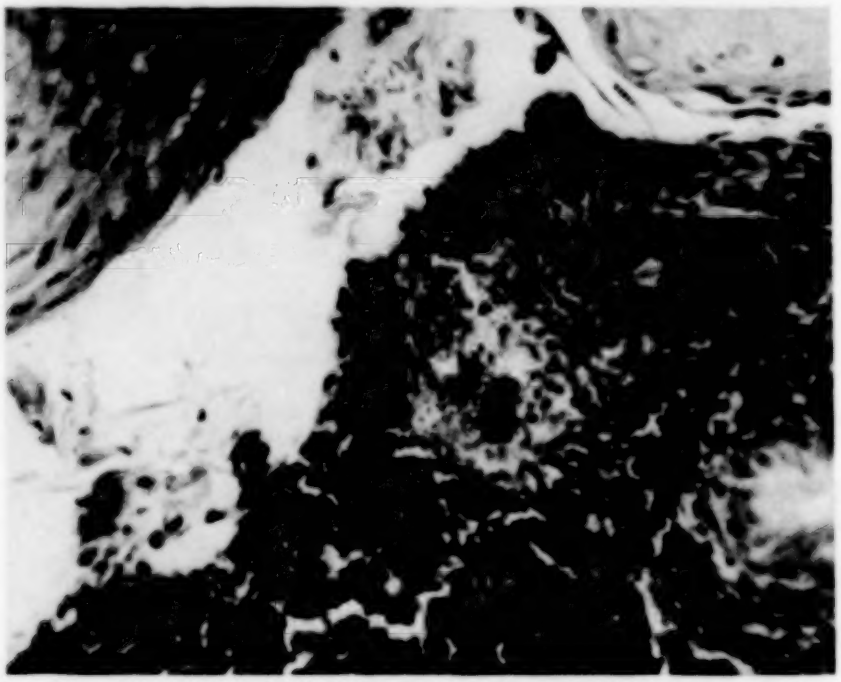


Abb. 36. Kaninchen 1034: getötet 191 Tage nach der 1. und 177 Tage nach der letzten Injektion. Starke Vergr. In ein Lymphknötchen eines interlobulären Septums abtransportierter Staub

Ein anderes, diesem Zeitpunkt entsprechendes Bild betrifft Querschnitte durch kleine, von einer eosinophilen und amorphen Masse angefüllte Arterien. Wir sind der Meinung, daß diese Masse aus Korkstaub besteht, und daß das Pigment in den Lymphweg abtransportiert wird. In 1 Falle beobachteten wir zahlreiche mononucleäre Suberophagen im Innern einer kleinen Arterie, die wir als große Alveolarzellen deuteten und deren Auftreten ebenfalls mit dem Abtransport des Pigments in Beziehung steht (Abb. 35). Dieser geht zu den Lymphknötchen der Septa interlobularia, wo das Pigment in den Reticulumzellen zu sehen ist (Abb. 36).

In einem 6 Monate nach der letzten Injektion getöteten Kaninchen ist der Staub praktisch aus dem eigentlichen Lungengewebe verschwunden und nur noch in den obenerwähnten Lymphknötchen zu erkennen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Versuchsserie. Bei *Meerschweinchen*, welche in den Fabrikräumen *Korkstaub einatmeten*, wurden eine gewisse Anzahl Bilder beobachtet, die sich aus der Korkstaubspeicherung in der Lunge ergaben. Der Staub wird von den großen Alveolarzellen zurückgehalten, häuft sich

im Laufe der Zeit in den Alveolen, späterhin vorwiegend in den subpleuralen Alveolen an, und schließlich erscheinen pneumokoniotische Knötchen. Es kommen auch diffuse Schädigungen der Alveolarsepten vor. In diesen Knötchen und Septen beobachtet man zuweilen eine Zunahme der Fibroblasten und, obschon seltener, auch eine Neubildung präkollagener Fibrillen. Die angehäuften Staubteilchen sind in der Hauptsache feine Partikeln. In wechselnder Menge tritt ein gelbbräunliches Pigment hinzu, das mit der Anwesenheit des Staubes nicht in Beziehung steht.

Bei den *Kaninchen* wurden unter den gleichen Bedingungen pneumokoniotische Knötchen ohne Eisen, doch von gleicher Zellzusammensetzung erzielt. Einige Knötchen sind jedoch verschieden, weil in ihrem Inneren das Alveolargewebe zerstört ist.

2. Versuchsserie. Der in das *Cavum peritonei* des *Meerschweinchens injizierte Korkstaub* verursacht in den ersten Stunden und Tagen einen heftigen fibrinös-granulocytären Entzündungsprozeß, der mit einer beträchtlichen fibroblastischen Proliferation einhergeht. Schließlich kommt es zur Bildung von Narbengewebe mit bedeutenden Verwachsungen mit den Schlingen und dem parietalen Peritoneum. Ferner treten Fremdkörperreaktionen auf.

Dieselben Reaktionstypen waren zu beobachten, wenn der Staub subcutan oder in die quergestreiften Muskeln injiziert wurde.

3. Versuchsserie. Der *intravenös* in den Kreislauf des *Kaninchens eingeführte Staub* ruft im Lungengewebe Embolien der kleinen Arterien hervor. An diesen Stellen treten ansehnliche Mengen neutrophiler Granulocyten auf; später bilden sich Knötchen aus fixen Bindegewebszellen und Fremdkörperriesenzellen, welche die in den Gefäßen liegenden Korkteilchen umschließen.

Angesichts der erwiesenen Tatsache, daß der Korkstaub nicht inert ist, erhebt sich die Frage: *Welches ist das wirksame Prinzip des Reizvermögens dieser Staubart?* Könnte es im Korkstaub auf Grund der Bodennähe nicht Sandinkrustationen geben, und so der Quarz hereinspielen?

Tasseli berichtet, daß die Asche der Jungfernrinde 0,124% und die des Amadiakorks (von der 3. Abschälung an gewonnene Korkrinde) 1,375% Kieselsäure enthält. Da der Prozentsatz je nach der Bodenbeschaffenheit verschieden sein wird, bestimmte Herr Ing. Basilio de Mequita von der Junta Nacional da Cortiça auf unser Ersuchen hin bei verschiedenen, von uns gelieferten Korkstaubproben den Kieselsäuregehalt der Asche, der zwischen 0,18 und 9,8% schwankte. Werte wie dieser letztere mögen vielleicht hoch erscheinen, doch muß dabei der sehr geringe Aschengehalt des Korks berücksichtigt werden. Andererseits bleiben die von uns erzielten morphologischen Bilder weit hinter den bei der experimentellen und menschlichen Silikose beobachteten zurück.

Besprechung der Ergebnisse

Ein Punkt, auf den wir vorerst hinweisen möchten, betrifft die Schwierigkeiten, die uns bei der Beurteilung der Lungenbilder der Meerschweinchen entgegentraten, welche Korkstaub inhaliert hatten. In solchen Fällen muß mit größter Kritik vorgegangen werden, sonst können grobe Fehler unterlaufen; und wir halten es daher für angebracht, hier kurz auf den Verlauf unserer Untersuchungen in dieser Hinsicht einzugehen.

Bevor wir unsere Tierversuche in die Wege leiteten, hatten wir eine gewisse Anzahl von Fragmenten untersucht, die aus Bronchusbiopsien von Individuen herstammten, welche unter dem Verdacht standen, an einer durch den Korkstaub verursachten Krankheit zu leiden. Die Untersuchungen ergaben stets das gleiche Bild: Einen *entzündlichen Prozeß mit vielen eosinophilen Zellen*. Mithin kannten wir dieses Bild schon, als wir die Organe der ersten, in den Fabrikräumen dem Staube ausgesetzten Tiere untersuchten. Wir gestehen, daß uns die außergewöhnlich große Anzahl eosinophiler Zellen beeindruckte, die in der Schleimhaut der Trachea und Bronchi und im Lungengewebe der ersten von uns getöteten Tiere auftraten. Angesichts dieser Tatsache erwogen wir die Möglichkeit, daß die beim Menschen beobachteten Erscheinungen allergischer Art sein könnten, oder daß die Allergie zum mindestens daran mitbeteiligt wäre. Beim Vergleich unserer im Tierversuch in der Lunge erhobenen Bilder mit den mittels experimenteller Ascarisinfestierung am Meerschweinchen gewonnenen (Löffler, Esselier, Schwarz und Machado Macedo) stellten wir praktisch keine Unterschiede fest. Daraufhin kamen wir zu der Annahme, daß es sich bei der akuten und subakuten Erkrankung, die bei einigen der neu in die Fabrik eingetretenen Arbeiter zu beobachten war, um eine Art Löfflersches Syndrom handele.

An diesem Punkt unserer Untersuchungen erschien uns die histologische Untersuchung normaler Meerschweinchen unumgänglich. Dabei überraschte uns dann das Vorhandensein ebenfalls großer Mengen eosinophiler Zellen an den obenerwähnten Stellen. Wir suchten uns im Schrifttum über das gewöhnliche Vorkommen dieser Zellen in den genannten Organen zu unterrichten, doch fanden wir keine diesbezüglichen Angaben. So dachten wir an das Vorliegen einer *Parasitose*, die demgemäß bei den portugiesischen Meerschweinchen weitverbreitet sein müßte. In der Tat fanden wir, wie bereits eingangs erwähnt wurde, bisweilen Parasiten in der Lunge, höchstwahrscheinlich im Larvenstadium. Das Vorhandensein von Herden, die aus Fremdkörperriesenzellen bestanden, welche amorphe, eosinophile, in ihrer Form an Staubteilchen erinnernde Massen enthielten, schuf jedoch neue Schwierigkeiten. Handelte es sich um Staubteilchen oder um Reste abgestorbener

Parasiten? Die erste Möglichkeit — entfärbter Korkstaub — war um so annehmbarer, als der Pigmentverlust in der Lunge der intravenös injizierten Kaninchen und im Bauchfell der mit Korkstaub injizierten Meerschweinchen beobachtet worden war. Doch müssen wir zugeben, daß wir bisher für die Deutung dieser Fremdkörpergranulome noch keine zufriedenstellende Erklärung gefunden haben.

Doch die Schwierigkeiten waren damit noch nicht erschöpft: Bei einem hohen Prozentsatz der Tiere fanden wir im Innern der Lungencapillaren Rundzellen mit peripher gelegenen Kernen in Form einer kleinen Mondsichel und dem Cytoplasma vollständig von einer hyalinen eosinophilen Substanz eingenommen, welche auf die WEIGERTsche Färbung positiv reagierte. Diese Bilder stellen zweifellos eine andere Krankheit des portugiesischen Meerschweinchens dar, vielleicht eine *Paraproteinose (Protidose)*, an der etwa 60% der untersuchten Meerschweinchen erkrankt waren.

Ferner möchten wir auf eine andere Schwierigkeit hinweisen — ohne Zweifel die größte —, die fast am Ende unserer Forschungen auftauchte. Wie wir bereits anläßlich der Ergebnisse der ersten Versuchsserie erwähnten, beobachteten wir eine mit längerer Bestaubung immer mehr zunehmende Ansammlung des Staubes in den Lungen. Die ersten Knötchenbildungen wurden bei 1 Tier festgestellt, das 438 Tage lang in der dichten Staubluft verblieben war. Alle länger bestaubten Tiere wiesen schon bei der Sektion sichtbare pigmentierte Knötchen auf. Der in den Knötchen enthaltene Staub war fast stets fein, doch konnten auch gröbere Partikeln identifiziert werden. Es wurde auch bereits gesagt, daß neben der zunehmenden Anhäufung *schwarzen Pigments* sich auch ein *kristallines braunes Pigment* anhäufte, das eine *positive Eisenreaktion* lieferte.

Woher kann dieses Eisen stammen? Aus dem Korkstaub? Um dieser Frage nachzugehen, versuchten wir die Perlssche Reaktion, sowohl bei Ausstrichen der sterilen Suspensionen, wie bei von den Korkeinschlüssen herrührenden Paraffinschnitten; diese Reaktion war in einigen und zuweilen in vielen Korkteilchen positiv. Auf Grund unserer Überzeugung, daß in diesen Körperchen Eisen vorhanden war, und auf Grund der Parallelität zwischen der Intensität des Staubdepots und der Bestaubungsdauer nahmen wir — wenn auch mit gewissen Vorbehalten — an, daß das Eisen, das in dem braunen Pigment der diffusen und knötchenförmigen Schädigungen enthalten war, von dem Staub selbst herrührte. Erst später konnten wir Arbeiten mit Angaben von Einzelheiten über die Eisenmenge im Kork einsehen. Diese Menge ist in der Tat sehr gering. TASSELI, zitiert nach GIUSTINIANI, und beide zitiert nach M. J. GONÇALVES, stellte fest, daß der Gehalt der Jungfernrinde und der Amadiarinde an Eisenoxyd und Aluminium 0,127 bzw.

0,98% beträgt, und Dupont und Guillemonat geben den Eisengehalt mit 1,08% an.

Wir erwogen noch eine andere Möglichkeit: Das schwarze Pigment stammt von dem Kork, und das Eisen stellt vom Meerschweinchen herrührendes Hämosiderin dar. Doch halten wir diese Annahme für wenig wahrscheinlich, da wir in den Kontrolltieren niemals pigmentierte Knötchen angetroffen hatten. Als wir jedoch einige Monate ein Meerschweinchen obduzierten, das nicht in der Fabrik gewesen und intraperitoneale Injektionen erhalten hatte, stießen wir auf braune Lungenknötchen. Wir hielten es damals für möglich, daß ein Teil der Suspension zufällig in die Vena cava caudalis gespritzt worden war. Doch zeigte die histologische Untersuchung, daß sich ein kristallines Pigment im Alveoleninnern befand. Angesichts dieses Befundes kamen wir zu dem Schluß, daß noch eine weitere Irrtumsmöglichkeit bestand, welche die Deutung unserer Ergebnisse erschwerte, nämlich der Umstand, daß zu den sicher aus dem Kork stammenden Staub ein anderes, eisenhaltiges Pigment hinzukam.

Andererseits möchten wir darauf hinweisen, daß die Tiere unserer Kontrollserie keine Knötchen aufwiesen. Da diese Kontrollserie, ebenso wie die dem Korkstaub ausgesetzten Meerschweinchen sehr jung waren, da wir für die letzteren einen langen Aufenthalt in der Fabrik vorausgesehen hatten, dachten wir an die Möglichkeit des Vorliegens einer sich mit dem Alter beim Meerschweinchen einstellenden Lungenhämosiderose. Wir erachteten es daher für unumgänglich notwendig, alte, nicht dem Korkstaub ausgesetzte Meerschweinchen zu untersuchen, und erreichten es, daß die Zooverwaltung und Herr Dr. Alvaro Ferreira uns garantiert alte Tiere lieferten. Es wurden 20 Meerschweinchen untersucht; bei 8 derselben wurden Knötchen angetroffen, die fast immer braun und nur bei 1 Tier ausgesprochen schwarz waren; bei 3 Tieren waren nur vereinzelte Knötchen zu sehen. Sowohl in den Knötchen, als auch in den Alveolarsepten sind neben dem Eisen noch feine Staubkörnchen in wechselnder Menge zu beobachten.

Es könnte sich um eine spontane Koniose dieser Tiere handeln, und wir streiten ihr mögliches Vorhandensein nicht ab, da die Knötchen, wie gesagt, bei einem der Meerschweinchen schwarz waren. Andererseits läßt die Untersuchung aller Kontrolltiere, die Knötchen aufwiesen, die Behauptung zu, daß die Staubteilchenmengen, von 1 Meerschweinchen abgesehen, immer sehr gering ist, und es sich daher um schwarze Granulationen handelt, die zu den Eisenkörnelungen hinzutreten. Die Ähnlichkeit dieser Teilchen mit denen des Hämosiderins, die sich so häufig in der Meerschweinchenmilz ansammeln, ist vollkommen.

Zu diesem Zeitpunkt unserer Forschungsarbeit trat ein weiterer Zweifel auf, nämlich ob die von uns in den bestaubten Tieren

beobachteten Veränderungen nicht letzten Endes und ausschließlich einer einfachen spontanen Pneumokoniose des Meerschweinchens entsprachen. Es war daher nötig, die Morphologie des Korkstaubs eingehend festzulegen und Untersuchungen an Kaninchen vorzunehmen, die der Inhalation dieser Staubteilchen ausgesetzt worden waren; bisher waren Tiere dieser Art noch nicht getötet worden.

Diese Untersuchungen brachten unsere Zweifel vollständig zum Verschwinden. Auf Grund unserer Beobachtungen sind wir der Überzeugung, daß es sich um eine *Hämosiderose einiger alter Meerschweinchen* handelt, deren Herde — und diese Tatsache möchten wir unterstreichen — denen der menschlichen Lungenhämosiderose sehr ähnlich sind.

Beim Kaninchen traten diese Schwierigkeiten nicht auf, nicht nur weil wir kein Eisen fanden, sondern weil auch die von uns in dieser Tierart hervorgerufenen suberotischen Knötchen rein, ohne Beimischung anderer Pigmente sind.

Summary

Both in guineapigs and rabbits cork dust gives rise to reactional processes of variable intensity, which, according to our views, are caused by it.

Cork dust causes intensive fibrino-purulent inflammation within the peritoneum (guineapig) during the first hours and within the first days. The active character of the process remains for some months. The granulomata are cicatrized later, nevertheless they remain rich in cells.

When injected by intravenous means, cork dust causes in the lung granulocitary infiltration, proliferation of mesenchymatous cells as well as a foreign body reaction, in which great number of giant polynucleate cells take part.

When cork dust is inhaled, most of the thickest particles do not reach the lung; pulmonary alterations, both in guineapigs and rabbits, are mainly caused by fine particles. The reaction of the pulmonary tissue consists of a proliferation of large alveolar cells and of an increased number of fibroblasts in the alveolar walls. In the animals subject to inhalation of dust for more than one year, there appear pneumoconiotic nodules, which, in the guineapigs, only in rare cases, posses pre-collagenous fibres.

Considering all the care which is necessary to maintain when we compare a disease experimentally caused on animals, with a human disease, we can however conclude that the fact that we have succeeded in obtaining experimentally a nodular pneumoconiosis by inhalation of cork dust and that an irritating action of the latter has been proved,

should be taken into consideration in presence of the rather large number of workers in cork industry who have a particular pulmonary disease. The subjective improvement felt by the cork workers with chronical pneumopathies when they are, for some time, kept away from the atmosphere where they breathe that dust support also the hypothesis of the irritating properties of cork dust. Nevertheless, only anatomopathological studies based on post-mortem examinations, can clear up the problem enterely.

Literatur

Cancella, L. C.: On a special kind of pneumoconiosis: the suberosis (preliminary report). Med. Cont. **73**, 235 (1955). — Carleton, H. M.: The pulmonary lesions produced by the inhalation of dust in Guinea-pigs. J. of Hyg. **22**, 438 (1923/24). — The effects produced by the inhalation of haematite and iron dusts in Guinea-pigs. J. of Hyg. **26**, 227 (1927). — Cutileiro, J.: Infecções respiratória experimental por Haemophilus Pertussis. Dissertação de doutoramento apresentada à F. M. Lisboa 1946. — Dumas, J.: Les animaux de laboratoire. Anatomie, particularités physiologiques, hematologie, maladies naturelles, expérimentation. Paris: Flammarion 1953. — Esselier, A., E. Schwarz u. E. Horber: Experimentelle Untersuchungen über die Milbenlunge (Lungenascariasis). Helvet. med. Acta **18**, 241 (1951). — Gonçalves, M. J.: Quimica da cortiça. Revisão bibliográfica. Bol. J. N. Cortiça **189**, 242 (1954); **190**, 280 (1954). — Quimica da cortiça. Contribuição para o seu conbecimento. Bol. J. N. Cortiça **191**, 303 (1954); **193**, 7 (1954). — Maythorn, S. R., and F. A. Taylor: Experimental silicosis produced with the ash from human silicotic lungs. Amer. J. Path. **21**, 123 (1945). — Loeffler, W., A. Esselier u. M. E. Macedo: Sobre a patogenia e etiologia do infiltrado pulmonar fugaz com eosinofilia sanguinea (Sindroma de Loeffler). Helvet. med. Acta **15**, 223 (1948). — Gaz. méd. portug. **2**, 1 (1949). — Loeffler, W., u. C. Maier: Erg. inn. Med. **63**, 196 (1943). — Lund, L.: Grundriß der Pathologischen Histologie der Haustiere. Hannover: M. u. H. Schaper 1931. — Pathologisch-anatomische Diagnostik an Tierleichen, mit Anleitung zum Sezieren. Hannover: M. u. H. Schaper 1935. — Ménétrel, B.: Que devient le carbone injecté par voie intraveineuse? Ann. d'Anat. path. **12**, 559 (1935). — Natividade, J. V.: Subericultura. Ed. Dir. Ger. Serv. Florestais e Agricolas. Lisboa 1950. — Neveu-Lemaire, M.: Traité d'Helminthologie Médicale et Vétérinaire. Paris: Vigot Frères 1936. — Policard, A., L. Collet et L. Ciltraire-Ralyte: Etude au microscope électronique des réactions pulmonaires initiales aux agréssions expérimentales par la silice. Presse méd. **66**, 1775 (1955). — Tasseli, E.: Zitiert von M. J. Gonçalves. Bol. J. N. Cortiça **190**, 280 (1955). — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen Verlag 1954.

Prof. Dr. J. da Silva Horta, Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lissabon (Portugal)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 355—376 (1957)

Aus dem Niedersächsischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene (Leiter: Prof. Dr. Nuck) und dem Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. Cohrs)

Die Ursachen der Thomasschlackenpneumonie unter besonderer Berücksichtigung der vanadin- und manganhaltigen Schlackenbestandteile

II. Mitteilung

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Mangan und anderen Komponenten der Thomasschlacke

Von

G. Klavis, H. Köhler und F. Bister, Hannover

Mit 15 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. November 1956)

In der I. Mitteilung[1] wurde schon darauf hingewiesen, daß in der Literatur neben mechanisch-physikalischen Faktoren auch chemische Einzelbestandteile als mögliche Ursache der Thomasschlackenpneumonie genannt werden. So wurde auch der Mangananteil frühzeitig für die Entstehung der Thomasschlackenpneumonie verantwortlich gemacht. Diese Annahme diskutierten unter anderen Baader sowie Büttner, Gundel und Fischer auf Grund weitgehender klinischer und epidemiologischer Ähnlichkeiten zwischen Thomasschlackenpneumonie und Manganpneumonie. Auch tierexperimentelle Untersuchungen wurden durchgeführt, um die klinischen Erfahrungen prüfen zu können. Jötten, Reploh und Hegemann hatten die Wirkung des reinen Braunsteins (Pyrolusit Merck: 80—90% MnO_2)[2] sowie die einer Mischung von 10% Braunstein mit 90% Kalkstein untersucht und stellten bei Kaninchen schwere Lungenveränderungen fest. Histologisch zeigten sich nach reinem Braunstein entzündliche Lungenveränderungen bis zu bronchopneumonischen Herden. Das Gemisch mit dem indifferenten Kalksteinstaub verursachte gleichartige Schädigungen. Ein wichtiges Argument für die Annahme, daß Mangan als auslösender Faktor der Thomasschlackenpneumonie angesehen werden konnte, war der Nachweis grundsätzlich gleichartiger schwerer pneumonischer Lungenveränderungen bei Tierversuchen nach Bestäubung mit einem solchen 10%igen Mangandioxyd und normalem Thomasschlackenmehl (Jötten).

[1] Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene Bd. 14, S. 607—625 (1956).

[2] Der Kürze halber und zur unmißverständlichen Bezeichnung der Stäube wird im Verlauf der Arbeit häufig nur die chemische Formel genannt.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß MnO_2 (Braunstein) schädliche Wirkungen im Lungengewebe entfalten kann. Davies stellte Manganpneumonien bei 2,6% der Arbeiter in Kaliumpermanganatfabriken fest. Auch an Mäusen konnten diese Wirkungen des MnO_2 nachgewiesen werden. Von Büttner wurde ein hoher Pneumoniebefall bei Arbeitern der rheinischen Pyrolusitminen beobachtet. Schopper berichtete, daß die Lungen von zwei an Pneumonie verstorbenen Manganbergleuten ausgedehnte manganreiche Fremdkörpereinlagerungen enthielten, die vermutlich zu einer Lungenfibrose geführt hatten. In der Gegend von Gießen, wo Manganerz gegraben wird, wurden gehäuft Pneumonien beobachtet.

Bei den früheren Untersuchungen, die die Zusammenhänge zwischen Mangangehalt und Thomasschlackenpneumonie aufklären sollten, war immer von der Voraussetzung ausgegangen worden, daß der Mangananteil in der Thomasschlacke als MnO_2 (Braunstein) vorliegt. So scheint auch bei den Versuchen von Jötten und Mitarbeitern nie die Frage erörtert worden zu sein, ob in der Thomasschlacke überhaupt vierwertiges Mangan (in freier oder gebundener Form) vorhanden ist. In den Analysen von normalen Thomasschlacken wird stets nur die zweiwertige Manganverbindung (MnO) genannt, womit aber nur eine Berechnungsgrundlage gegeben wird. Es war deshalb zweifelhaft, ob die Versuchsergebnisse nach Verwendung von MnO_2 allein eine ausreichende Erklärungsmöglichkeit für die Ursache der Thomasschlackenpneumonie bieten können. In unseren Tierversuchen wurden daher zwei- und vierwertige Manganoxyde geprüft, um zunächst die histologischen Veränderungen des Lungengewebes kennenzulernen und festzustellen, ob bei Verwendung dieser chemisch wohldefinierten Stäube Unterschiede in den Wirkungen zu erkennen sind. Die histologischen Bilder sollten dann mit denen der Thomasschlacke und Vorfrischschlacke verglichen werden, wobei die von Metallurgen vertretene Annahme zugrunde gelegt wurde, daß das Mangan in der Thomasschlacke und in der manganreichen Vorfrischschlacke in der gleichen chemischen Bindung vorliegt. Ein weiterer Versuch, die Wirkung von Mangan in der auch in der Thomasschlacke vorliegenden Form zu prüfen, wurde uns durch die Verwendung laboratoriumsmäßig hergestellter Schmelzen aus Calcium-, Eisen- und Manganoxyden ermöglicht.

Neben den Versuchen, die der Prüfung der Mangankomponente als möglichem Schadfaktor dienten, schien es uns im Hinblick auf die Ansichten von Jötten und Poppinga unerläßlich, auch andere chemische Bestandteile in die Untersuchungen einzubeziehen. Diese Autoren hatten nach 6wöchiger, täglich einstündiger Bestaubung von Kaninchen mit Thomasmehl zwar mäßig starke Veränderungen an den Lungen der Versuchstiere beobachtet, die sich nach längerer Bestaubung erheblich verstärkten. Sie konnten jedoch nicht endgültig entscheiden, ob der Thomasstaub schon allein einen spezifischen Schädlichkeitsfaktor besitzt, oder ob die Entstehung der Thomasschlackenpneumonie aus

dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren zu erklären ist. Trotzdem beurteilt JÖTTEN die Veränderungen nicht anders als die nach Inhalation „irgendwelcher nicht besonders schädlicher Gewerbestaube".

Bei der Prüfung weiterer analytisch angegebener Bestandteile der Thomasschlacke war vor allem auch der reichliche Gehalt der Thomasschlacke an Ätzkalk zu berücksichtigen, der sicherlich zur Ausbildung einer Pneumonie disponieren könnte. Nach Kalkstein ($CaCO_3$) sah JÖTTEN nur ganz vereinzelt bei monatelanger Bestaubung Lungenveränderungen. Aber im Thomasmehl liegt auch nach längerer Lagerung an Luft ein großer Teil des Calciums als CaO vor, wie aus der stark alkalischen Reaktion dieser Stäube hervorgeht. Als weitere Schlackenkomponente wurde das Fe_3O_4 verwendet, von dem ebensowenig wie von den Manganoxyden anzunehmen ist, daß es in freier Form im Thomasmehl vorkommt. Es ist aber chemisch bezüglich der Form seines Vorkommens in der Thomasschlacke den Manganoxyden ähnlich und wird andererseits als gewerbetoxikologisch indifferent angesehen.

Die von den verwendeten Stäuben hervorgerufenen feinstrukturellen Veränderungen sollten das Ausmaß der primär möglichen Schäden erkennen lassen, um die nach Thomasschlackeneinwirkung erzielten Schädigungen richtig deuten zu können.

Neben den histologischen Untersuchungen wurden einige Lungen, die schon makroskopisch eine Lungeninfiltrierung erkennen ließen, auf ihren Keimgehalt untersucht. GUNDEL und FISCHER hatten gezeigt, daß bei den gehäuften Lungenentzündungen in Thomasschlackenbetrieben Keimträger von Pneumokokken der Typen I, II oder III gefunden wurden. Es schien nicht unwesentlich, festzustellen, ob auch im Tierversuch bakteriologische Besonderheiten nachzuweisen sind.

Methodik

Auch bei den hier aufgeführten Versuchen wurden, wie in der I. Mitteilung beschrieben, den *Kaninchen nach Trachealschnitt* durch Sondenbestäubung verschiedene chemische Verbindungen *instilliert*[1], deren Wirkungen am Lungenparenchym histologisch untersucht wurden. Die Zahl der bei diesen Versuchen verwendeten Tiere betrug 39, die Gesamtzahl einschließlich Vorversuchen: 144. Die in den Tierversuchen verwendeten Stäube sollen durch einige in Tabelle 1 enthaltene Angaben charakterisiert werden.

Die neutralisierten Schlacken wurden durch mehrtägige Einwirkung sukzessive zugegebener Portionen verdünnter Salz- bzw. Milchsäure auf das Schlackenmehl hergestellt. Es wurden dabei etwa 8 mVal Säure je Gramm Schlacke aufgenommen.

Im Laufe der Untersuchungen wurde außerdem unser Interesse noch auf die Wertigkeit (oder Oxydationsstufe) der Schwermetalle Eisen und Mangan gelenkt. Es ließ sich mit der Ferrosulfatmethode (zur Wertbestimmung von Braunstein) zeigen, daß sowohl Thomas- und Vorfrischschlacke wie auch die drei im Labor hergestellten Schlacken (vgl. S. 367) beide Metalle praktisch vollständig in

[1] Für die gewissenhafte Hilfe bei den Versuchen sei den technischen Assistentinnen Frl. KLAGES, Frl. PRILOP und Herrn A. BRATSCHKE bestens gedankt.

Tabelle 1

	Chemische Zusammensetzung (%)						Wasserlöslichkeit mg/100 ml Wasser	pH der gesättigten wäßrigen Lösung
	CaO	FeO	MnO	SiO_2	P_2O_5	V_2O_5		
Thomasschlacke[1] (Peiner Walzwerk) . .	48	14	5	7	18,7	0,6	200	11,6
Vorfrischschlacke[1] (Salzgitter)	11	21	23	27	9	8,9		6,5
Manganoxyd (Riedel de Haen) . . .	—	—	100	—	—	—	—	—
Mangandioxyd (Riedel de Haen) . . .	—	—	—[3]	—	—	—	—	—
Eisen-2,3-oxyd (Riedel de Haen) . . .	—	—[4]	—	—	—	—	—	—
Calciumoxyd (Riedel de Haen) . . .	100[5]	—	—	—	—	—	118	12,0
Laborschlacke 1[2]	20	80	—	—	—	—	55	11,6
Laborschlacke 2[2]	20	60	20	—	—	—	52	11,6
Laborschlacke 3[2]	20	50	30	—	—	—	62	11,5
Neutralisierte Schlacke mit Salzsäure	47	14	5	7	18,4	0,6	560	6,8
mit Milchsäure	46	14	5	7	18,2	0,6	3220	6,3
Vanadin-5-oxyd[1]	—	—	—	—	—	100	122	4,3
Thomasschlacke[1] + 12,5% V_2O_5	44	12	4	6,5	15,4	12,9	927	7,3

Die Tabelle gibt die Mengenverhältnisse der Hauptkomponenten an, wie sie durch chemische Analyse bestimmt werden können. Über die Wertigkeit der einzelnen Elemente oder ihre Bindungsform wird damit nichts ausgesagt (vgl. I. Mitteilung).

[1] Vgl. auch I. Mitteilung.
[2] Vgl. S. 367.
[3] Etwa 90% MnO_2.
[4] 100% Fe_3O_4.
[5] Zum Teil $Ca(OH)_2$ und $CaCO_3$.

Tabelle 2.

Verwendet	MnO 250 mg						MnO_2 250 mg						Fe_3O_4 250 mg				
	Tier Nr.						Tier Nr.						Tier Nr.				
	108	109	110	111	115	136	118	119	120	121	122	123	113	114	115	116	117
Atemnot bis 24 Std . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Überlebenszeiten in Tagen	3	7	3	7	3	7	5	5	7	7	8	8	7	7	3	3	8
Trachea ödematös . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bronchitis, Bronchiolitis, Peribronchitis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	(+)
Bronchitis mit Epithelmetaplasie u. Nekrosen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Herdförmige bzw. diffuse produktive Bronchopneumonie	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	(+)	—	—	+	—
Frische, herdförmige, eitr. Bronchopneumonie . .	—	—	+	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—
Frische Thrombose . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ödeme	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Staub nachweisbar . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

[1] Aus der I. Mitteilung

zweiwertiger Form enthalten. Dies ging daraus hervor, daß sich der Permanganatverbrauch nur nach dem Gehalt der Proben an Eisen richtete; dies wird unter den Bedingungen der Titration zur dreiwertigen Stufe oxydiert, während das in den Proben enthaltene Mangan zweiwertig bleibt.

Die gleichen 5 Schlackenmehle wurden weiterhin auf ihre Korngröße untersucht. Beim Passieren durch die DIN-Siebe 0,10 und 0,06 blieben keine Anteile auf dem gröberen Sieb und 75—85% passierten auch das feine. Es ergaben sich also durch Siebanalyse keine wesentlichen Unterschiede in der Korngrößenverteilung.

Ergebnisse

I. Histologische Befunde

In Tabelle 2 sind die verwendeten Stäube und ihre Dosierung angegeben sowie deren unterschiedliche Wirkungen eingezeichnet. Vergleichsweise wurden die Wirkungen der Thomasschlacke und Vorfrischschlacke (Thomasschlacke mit 5% Vanadin und 23% MnO), wie in der I. Mitteilung beschrieben, nochmals angeführt.

1. MnO. Sowohl in den Bronchien als auch in den Alveolen finden sich Schlackenspuren, die in den Bronchien zu einer katarrhalischen Bronchitis und in den Alveolen zur Exsudation sowie Desquamation der Alveolarphagocyten geführt haben. Wie Abb. 1 zeigt, haben sich die Alveolarphagocyten mit feinen Staubspuren beladen. An anderen Stellen des Präparates kommt es zu Nekrobiosen mit Karyorrhexis der Kerne von Alveolarphagocyten sowie emigrierten Leukocyten. Soweit das Lungenparenchym nicht mit dem Staub in Berührung gekommen ist, fehlen pathologisch-anatomische Veränderungen. Im übrigen entsteht auch innerhalb des Bronchialraumes Karyorrhexis und Zerfall zu einem körnigen Detritus in den dort desquamierten Epithelzellen und dem Exsudat.

Zusammenstellung der Tierversuche

CaO						Normale Thomasschlacke[1]												Vorfrischschlacke[1] (5 % V und 23 % MnO)							
50 mg				100 mg		50 mg					250 mg							50 mg			250 mg				
Tier Nr.						Tier Nr.												Tier Nr.							
141	144	145	146	147	148	64	74	81	82	83	2	16	22	23	25	27	54	69	79	80	47	48	49	50	53
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	6	14	6	12	10	3	4	15	15	15	16	6	9	7	3	10	3	2	3	3	2	2	8	5	3
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	—	+	+	+	+	—	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verwendet	Schmelzen aus															
	FeO 80 % + 20 % CaO					FeO 60 % + MnO 20 % + CaO 20 %						FeO 50 % + MnO 30 % + CaO 20 %				
	250 mg					20 mg		250 mg				250 mg				
	Tier Nr.					Tier Nr.						Tier Nr.				
	151	154	156	157	162	165	167	150	158	152	153	160	161	163	168	169
Atemnot bis 24 Std	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Überlebenszeiten in Tagen	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4
Trachea ödematös	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bronchitis, Bronchiolitis, Peribronchitis	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bronchitis mit Epithelmetaplasie u. Nekrosen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Herdförmige bzw. diffuse produktive Bronchopneumonie	(+)	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—
Frische, herdförmige eitr. Bronchopneumonie	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Frische Thrombose	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ödeme	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Staub nachweisbar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2. MnO_2. Beim MnO_2 ist das Lungenparenchym durch das Auftreten multipler, miliarer und größerer pneumonischer Herde gekennzeichnet, die sich im Zentrum aus histiocytären Elementen aufbauen. Die Histiocyten sind zum Teil mit Staub beladen, zum Teil liegen in den pneumonischen Herden Staubbrocken, die teils durch schwarzbraune Farbe gekennzeichnet sind, zum Teil aber auch eine rote Farbe bei homogener Beschaffenheit aufweisen. Die miliaren pneumonischen Herde sind in der Regel von einem unterschiedlich breiten Mantel von Lymphocyten umgeben, der sich in der Peripherie verliert. Zwischen den zentral gelegenen Histiocyten und dem peripher gelegenen Lymphocytenmantel schiebt sich eine unterschiedlich breite Schicht nach der Peripherie zu stärker ausreifender Bindegewebszellen ein. In der weiteren Umgebung dieser granulomartigen pneumonischen Herde findet sich in den Lungenalveolen eine wechselnd starke Desquamation von Alveolarphagocyten. Ein solcher Herd ist in Abb. 2 dargestellt. Soweit grobe Staubpartikel abgeschieden sind, entsteht in der Umgebung dieser Staubpartikelchen nicht nur Proliferation von Histiocyten, sondern auch von jugendlichen Bindegewebszellen (Abb. 3). Die miliaren produktiven pneumonischen Herde haben durch ihren Aufbau — wenn man von der Ablagerung der Staubmasse absieht — eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Aufbau von Miliartuberkeln. An den Stellen, an denen die Staubablagerungen stärkere Ausmaße angenommen haben, entstehen ausgedehnte produktiv pneumonische Herde mit Nekrosen in unmittelbarer Nähe der Staubbrocken (s. Abb. 4).

Bei Kaninchen 118 ist es zur Entwicklung einer ausgebreiteten katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie gekommen, da anscheinend die Staubmasse in sehr fein verteilter Form in die Alveolen gelangt ist. Außer dieser diffusen katarrhalisch-eitrigen Bronchopneumonie bestehen pathologisch-anatomisch völlig unveränderte, allerdings schlackenfreie Parenchymabschnitte neben solchen mit den oben beschriebenen produktiv-pneumonischen Miliarherden.

Vereinzelt kommt es ähnlich wie nach MnO zur Desquamation von Alveolarphagocyten, die sich dann mit sehr feinen Staubpartikeln beladen. In dem von uns untersuchten Material konnten wir diese Befunde allerdings nur in einem Fall von MnO_2-Bestaubung erheben. Die Alveolarphagocyten zeigen dabei alle Erschei-

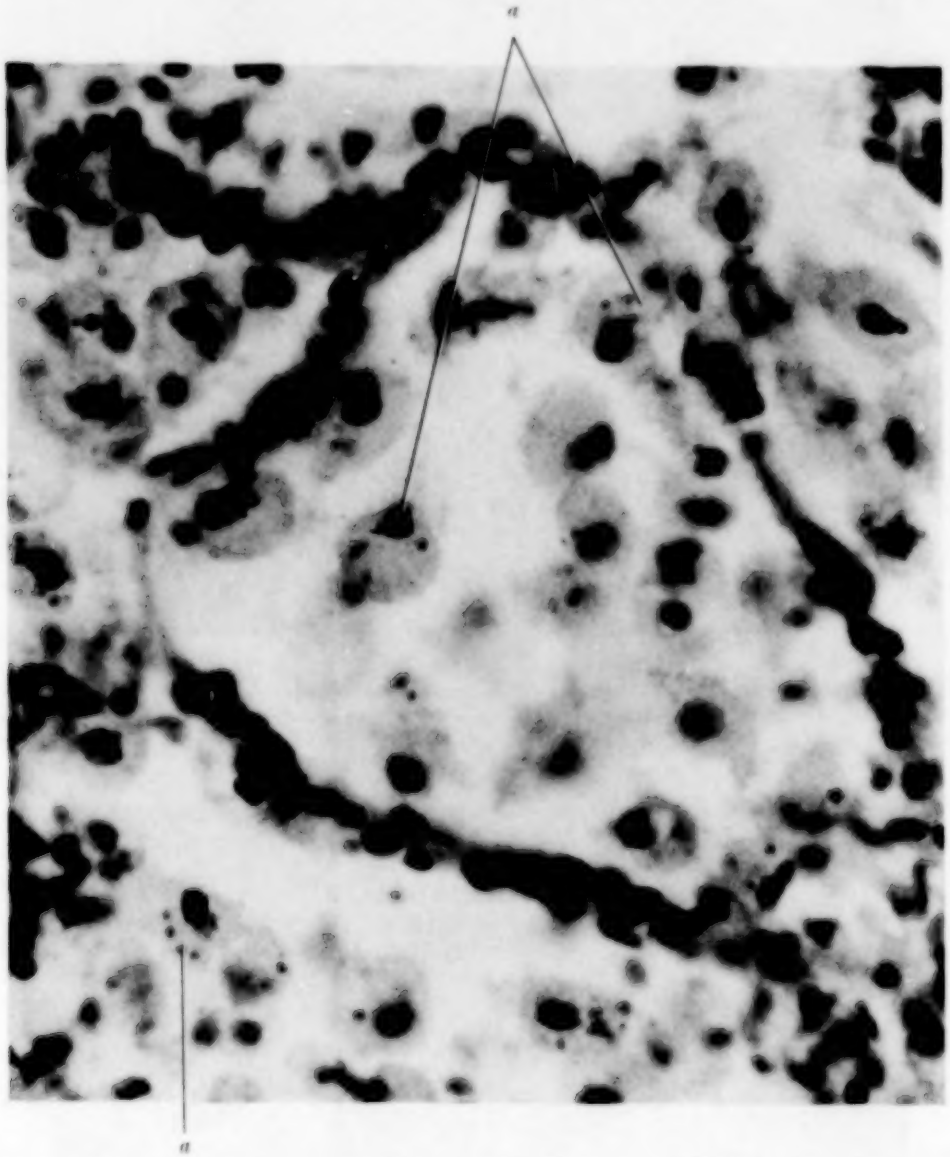


Abb. 1. Desquamation der Alveolarphagocyten. Phagocytose von MnO-Staub (*a*) (starkes Trockensystem, Mikrophoto, HE-Färbung)

nungen der Phagocytose mit Blähung der Kerne und schaumig-wabiger Struktur des Cytoplasmas. Im Cytoplasma selbst sieht man feine Staubpartikel, in den Alveolen ist eine geringe rosa gefärbte, etwas schaumige, geronnene Flüssigkeit zu erkennen.

3. Fe_3O_4. Reichlich Staubspuren von schwarzer Farbe sind in Bronchien und Bronchiolen bei auffällig geringer Reaktion in der Umgebung (Abb. 5) sichtbar. Soweit der Staub auch in die Alveolen gelangen konnte, kommt es zur Proliferation der Alveolarphagocyten und Aktivierung des Mesenchyms der Alveolarwand, so

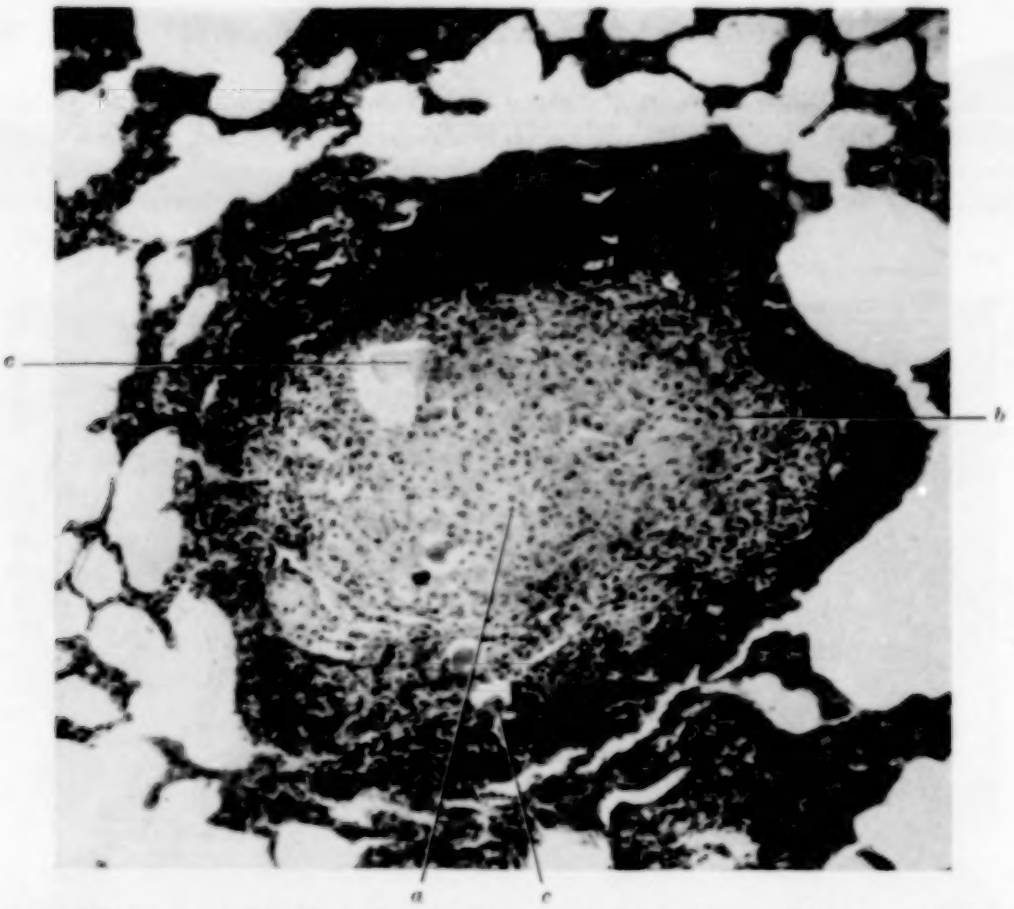


Abb. 2. Miliare produktive Bronchopneumonie nach Bestaubung mit MnO_2, im Zentrum Histiocyten (*a*). Nach der Peripherie zu unreifes Bindegewebe (*b*), Schlacke (*c*). Der ganze Herd wird durch einen Lymphocytenmantel abgeschlossen. (Mittleres Trockensystem, Mikrophoto, HE-Färbung)

Abb. 3. Produktiv sklerosierender Herd nach Bestaubung mit MnO_2. In der Umgebung von großen Staubpartikeln (*a*) ist es zur Proliferation von Histiocyten und Bindegewebszellen gekommen (*b*). In der Umgebung dieser Herde vorwiegend lymphocytäre Infiltrationen. (Mittleres Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

daß eine herdförmige, vorwiegend produktive Bronchopneumonie entstehen kann. Wie auch schon bei anderen Stäuben beobachtet, sind die Alveolarphagocyten häufig mit Staubspuren bzw. -brocken beladen (Abb. 6).

Abb. 4. Größerer vorwiegend produktiv-pneumonischer Herd nach Bestaubung mit MnO_2. Ablagerungen größerer Staubmengen (*a*), Nekrose (*b*). Beachte die Ablagerungen erheblicher Staubmengen! (Schwaches Trockensystem, Mikrophoto, HE-Färbung)

4. CaO. Die Befunde nach Bestaubung mit CaO unterscheiden sich grundlegend von den bisher geschilderten Ergebnissen. Am auffälligsten sind die Veränderungen nach einer Überlebenszeit von 14 Tagen zu erkennen. Hier hat sich eine herdförmige, mehr produktive als eitrige Bronchopneumonie entwickelt, in der mäßig viel Pseudoeosinophile vorhanden sind, und Alveolarphagocyten, die sich mit Staub beladen haben.

Das letztere Bild reiht sich vollständig in den Rahmen der bisher bei der Phagocytose von Staub gesehenen Bildern ein. Vereinzelt liegen in den pneumonischen

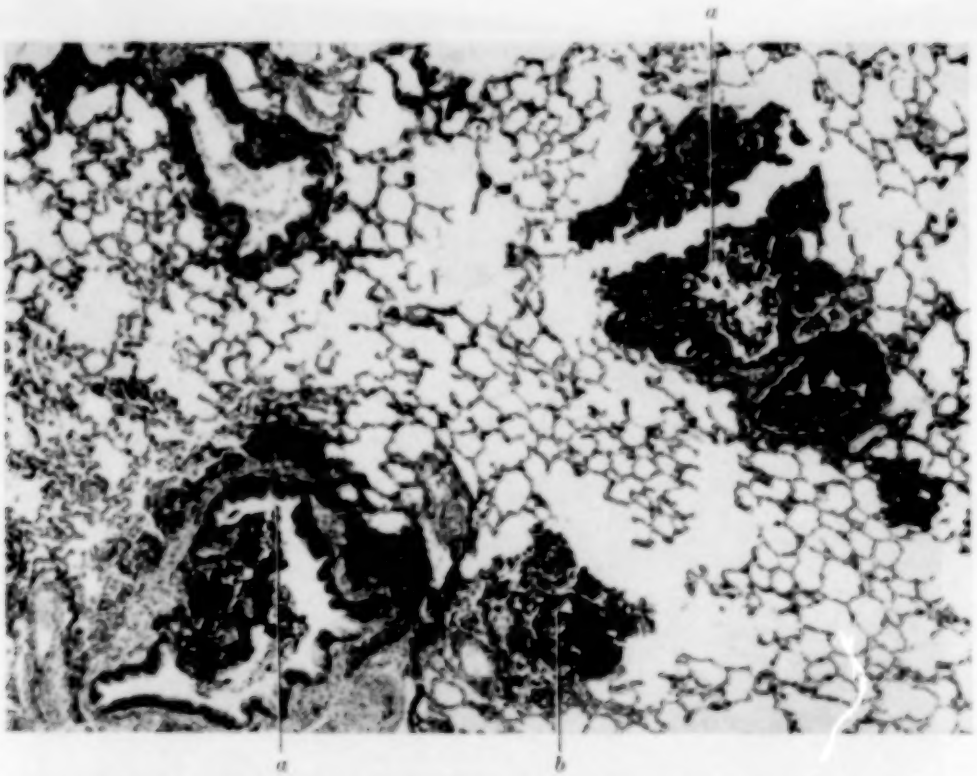


Abb. 5. Fe_3O_4 in Bronchien (*a*) und Bronchiolen (*b*). Beachte die geringe peribronchiale Reaktion. (Schwaches Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

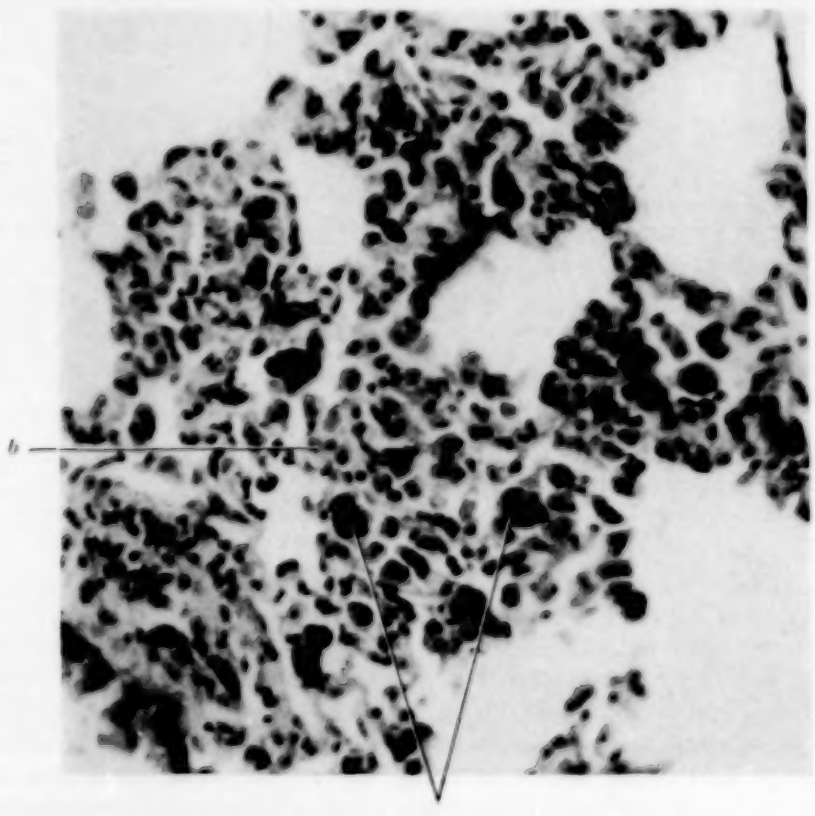


Abb. 6. Staubspuren von Fe_3O_4 in Alveolen (*a*), Aktivierung der Alveolarphagocyten (*b*). (Mittleres Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

Herden größere kristalloide Brocken, die von entweder rosa oder mehr graugelber Farbe sind. In der Umgebung dieser Brocken sieht man teils Karyorrhexis, teils auch Aktivierung von Mesenchymzellen, die offenbar mit der Phagocytose dieser Staubpartikel beschäftigt sind. Bei genauer Betrachtung kann man entdecken, daß diese groben Staubbestandteile offenbar in Bronchiolen liegen, deren Epithelbelag unter der Einwirkung des Staubes zugrunde gegangen ist. Die Wirkung

Abb. 7. Chronische, sklerosierende Bronchitis 14 Tage nach Bestaubung mit CaO. Einengung des Bronchiallumens durch submukös gelegenes Granulationsgewebe, in das inselförmig CaO eingeschlossen ist (*a*), im Bronchiallumen gleichfalls CaO (*b*). (Schwaches Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

des CaO ist wohl am sinnfälligsten in kleineren und mittleren Bronchien zu erkennen. Hier wird eine katarrhalische, teils eitrige Bronchitis und eine Peribronchitis mit im allgemeinen nur geringer Beteiligung der Pseudoeosinophilen ausgelöst. Das Bronchiallumen enthält oft reichlich Zelldetritus von Schleim, Pseudoeosinophilen und desquamierten Epithelzellen. An den Stellen, an denen der Staub in unmittelbare Berührung mit der Bronchialwand gekommen ist, entsteht auch wieder Nekrose der Epithelzellen, sowie bei den länger exponierten Tieren eine erhebliche Proliferation von Granulationsgewebe in der Submucosa. Durch das Granulationsgewebe kann die Bronchiallichtung erheblich eingeengt werden, wie Abb. 7 zeigt. In diesem Falle ist eine ganz ausgedehnte submuköse Bindegewebs-

proliferation entstanden, die in geringem Maße von Lymphocyten und Pseudoeosinophilen durchsetzt ist. Das eigentlich respiratorische Zylinderepithel ist hier völlig verlorengegangen. Bei einzelnen, besonders kleinen Bronchien kommt es gelegentlich sogar zum vollständigen Verschluß des Lumens. Soweit überhaupt noch Epithel vorhanden ist, ist es flachkubisch bis flach, manchmal sogar mehrschichtig und offenbar durch den Reiz des Staubes metaplasiert (Abb. 8). Bemerkenswert ist, daß in dem submukös gelegenen Granulationsgewebe mehr oder weniger große Brocken von CaO [bzw. seinen Umwandlungsprodukten $Ca(OH)_2$

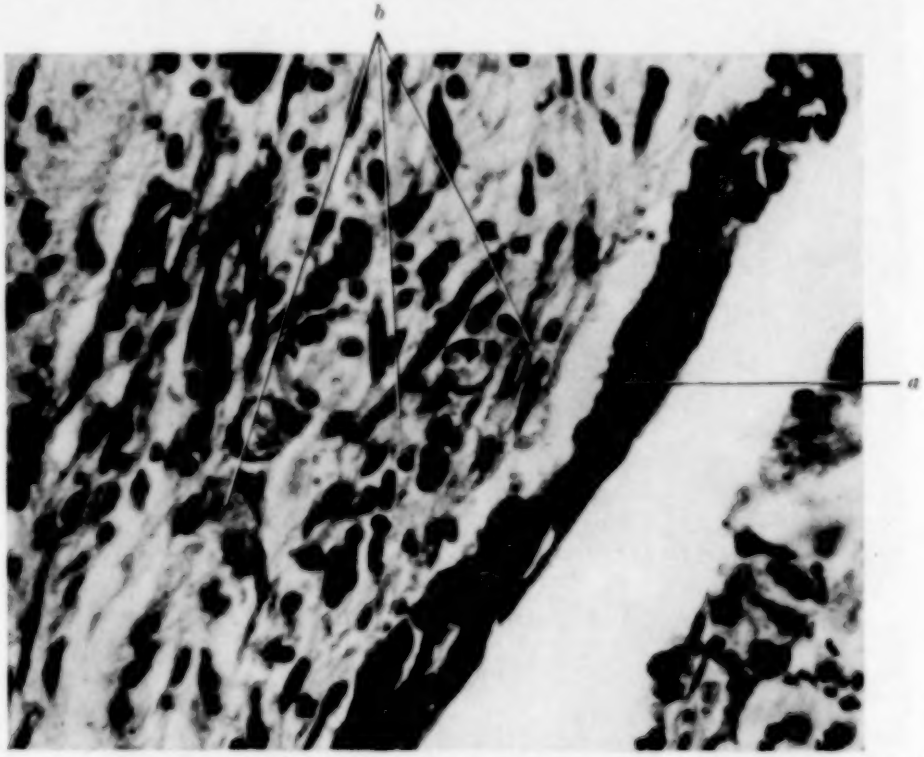


Abb. 8. Metaplasie des Epithels der Bronchialwand zu Plattenepithel (*a*) nach CaO-Einwirkung, subepitheliale Wucherungen eines jugendlichen Granulationsgewebes (*b*). (Schwaches Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

oder $CaCO_3$] eingeschlossen sind, die von Mesenchymzellen umgeben sind. Dabei sind Fremdkörperriesenzellen zugegen. Nach der homogenen Beschaffenheit der Kalkabscheidungen zu schließen, dürfte Eiweiß an der Gestaltung dieser submukös gelegenen Brocken beteiligt sein. Selbstverständlich liegen auch im Bronchialraum größere Mengen von Staubbrocken, wie Abb. 7 zeigt. Bei kürzer zurückliegender Bestaubung (6 Tage) ist die herdförmige Pneumonie eine vorwiegend zellig-eitrige, wobei auch hier wieder die Aktivierung der Alveolarphagocyten nicht zu übersehen ist. In den großen und kleinen Bronchien liegt ein vorwiegend eitriger Detritus. Die Epithelzellen befinden sich im Zustand erhöhter Sekretion. Die Submucosa in der näheren Umgebung der Bronchien zeigt Infiltration mit Pseudoeosinophilen und Lymphocyten. In der Submucosa ist zum Teil eine ödematöse Auflockerung des Bindegewebes unter Beimengung von wenigen Pseudoeosinophilen und Lymphocyten, zum Teil aber auch eine beginnende Proliferation des Bindegewebes zu verzeichnen (Abb. 8). An den Stellen, an denen CaO dem Epithel aufliegt, entstehen teils oberflächliche, teils tiefergehende Nekrosen des Epithels und der Submucosa (Abb. 9). Hierdurch gelangt CaO in die Submucosa, wo es von Histiocyten und Fremdkörperriesenzellen umschlossen wird.

Es liegt hier scheinbar völlig isoliert in der Tiefe der Submucosa, doch kann man sich bei Durchsicht verschiedener Lokalisationen und Präparate, vor allen Dingen nach kurzer Exposition, leicht davon überzeugen, daß Calciumoxyd erst sekundär in die Submucosa gelangt ist, wo es schließlich vom Granulationsgewebe eingeschlossen und von sich regenerierendem Epithel überdeckt werden kann (Abb. 10

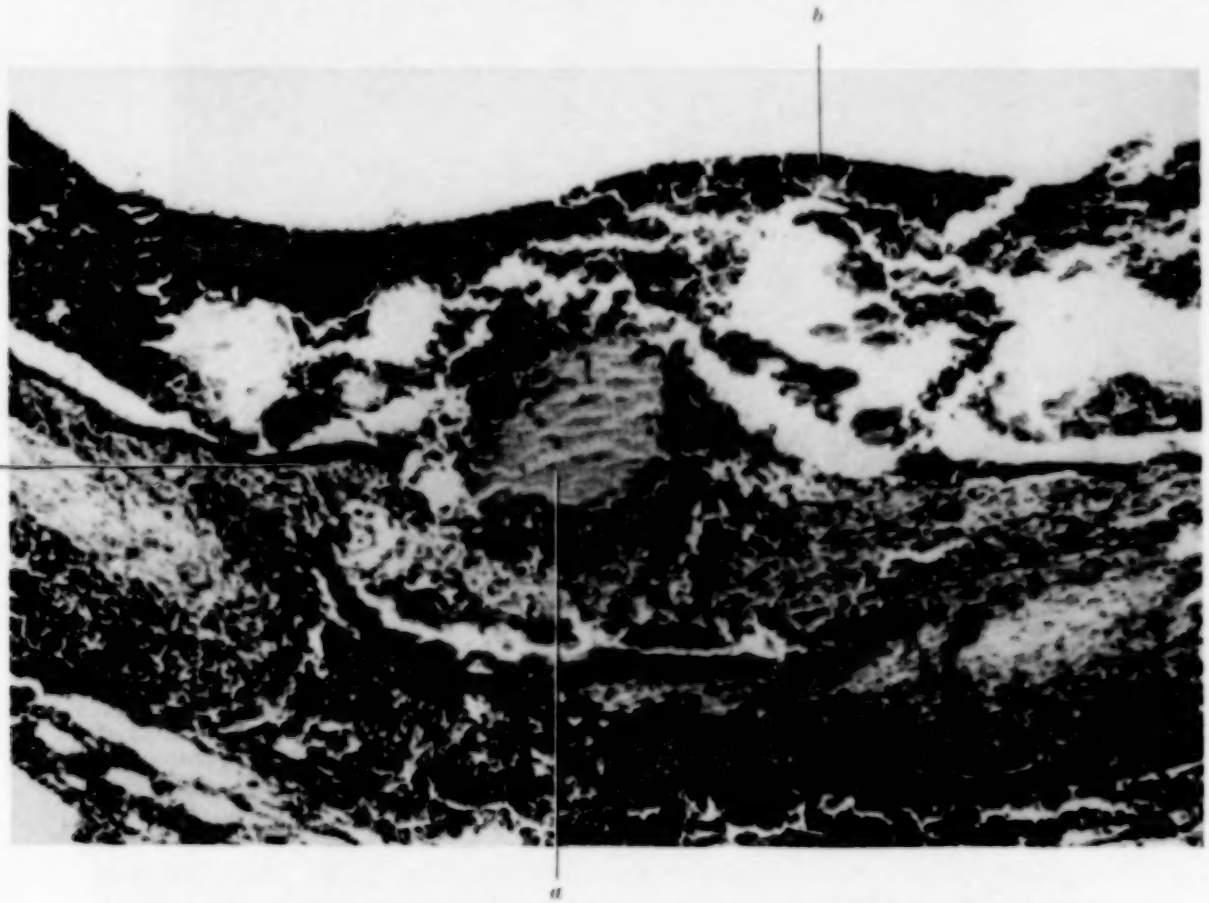


Abb. 9. Nekrose des Bronchialepithels durch CaO (*a*), im Bronchiallumen eitriger Detritus (*b*). Beachte die Abflachung des Bronchialepithels (*c*). (Schwaches Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

und 11). Die Epithelmetaplasie des Zylinderepithels zu kubischem bis flachem Epithel ist oft stark ausgebreitet. An einzelnen Stellen kommt es sogar zu papillomartigen Wucherungen des Epithels (Abb. 12) mit in die Tiefe ziehenden Strängen, so daß durch das Epithel Inseln der Submucosa umschlossen und in der Tiefe abgegliedert werden. An anderen Stellen wird calciumhaltiger Detritus zusammen mit pseudoeosinophilen Granulocyten in der Tiefe der Submucosa durch metaplastisches Epithel umschlossen (Abb. 13).

5. Schmelzen aus Eisen-, Mangan und Calciumoxyden[1]. Nach Bestäubung mit den künstlich hergestellten Schmelzen aus

1. 20% CaO + 80% FeO
2. 20% CaO + 60% FeO + 20% MnO
3. 20% CaO + 50% FeO + 30% MnO

[1] Für die Herstellung von Schmelzen sind wir dem Max-Planck-Institut für Eisenhüttenkunde, Düsseldorf, Herrn Dr. TRÖMEL, zu besonderem Dank verpflichtet.

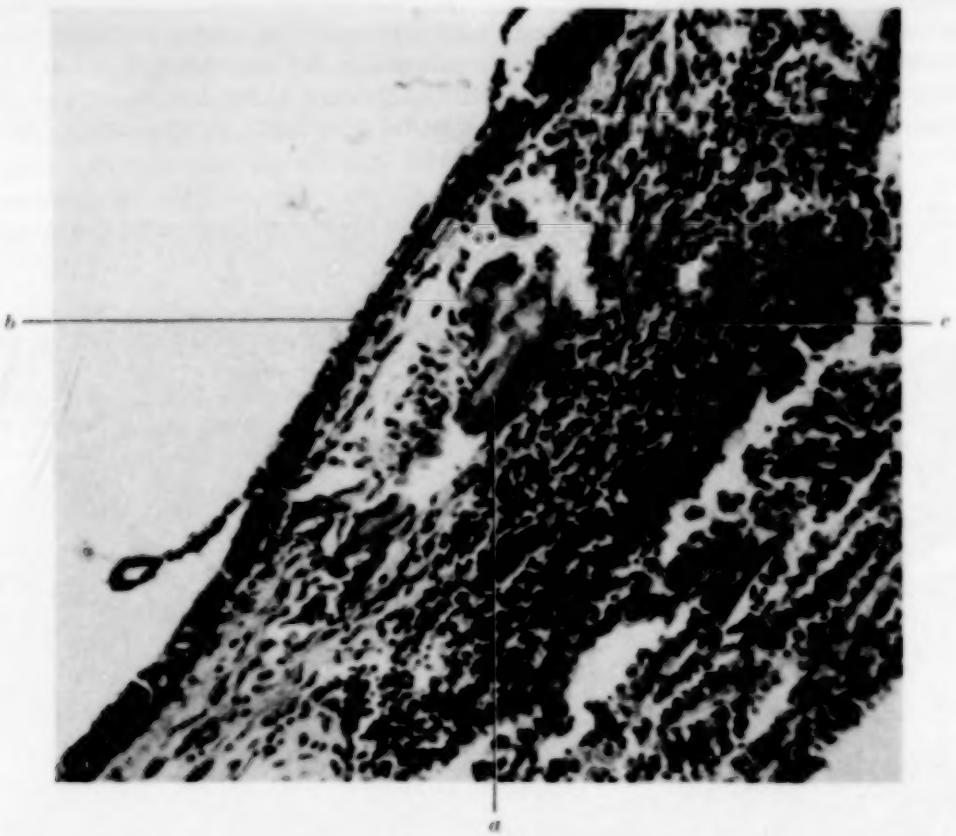


Abb. 10. In der Submucosa liegen CaO-Brocken (*a*), die durch metaplastisches Epithel gegenüber dem Drüsenlumen abgedeckt sind (*b*), starke, entzündliche Infiltration der Bronchialwand (*c*). (Mittleres Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

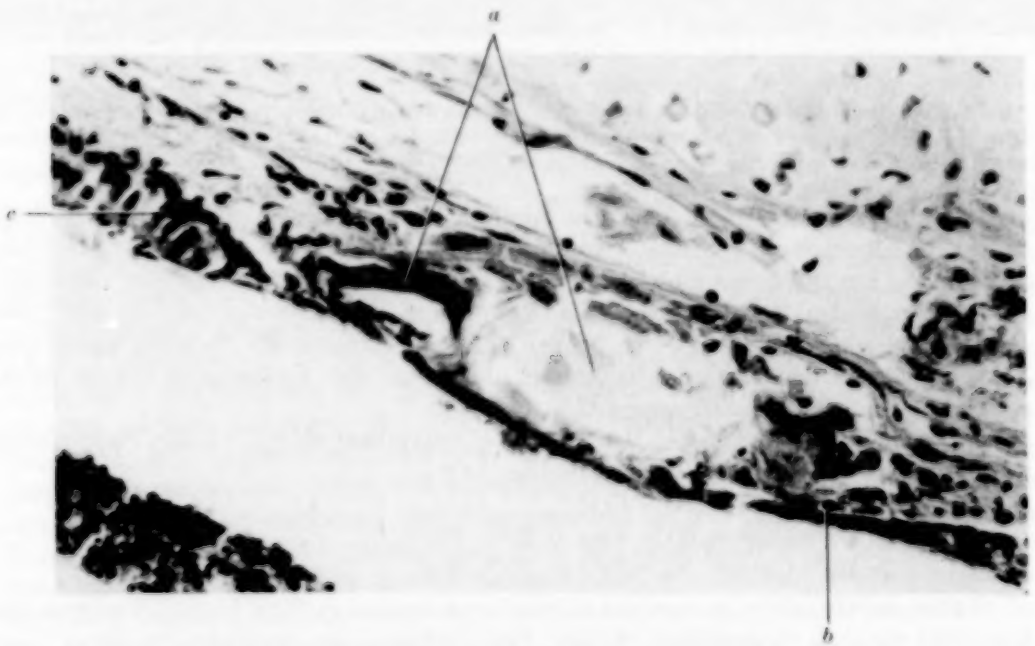


Abb. 11. Subepithelial gelegenes CaO (*a*) überdeckt von metaplastischem Epithel (*b*), normales Epithel (*c*). (Mittleres Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

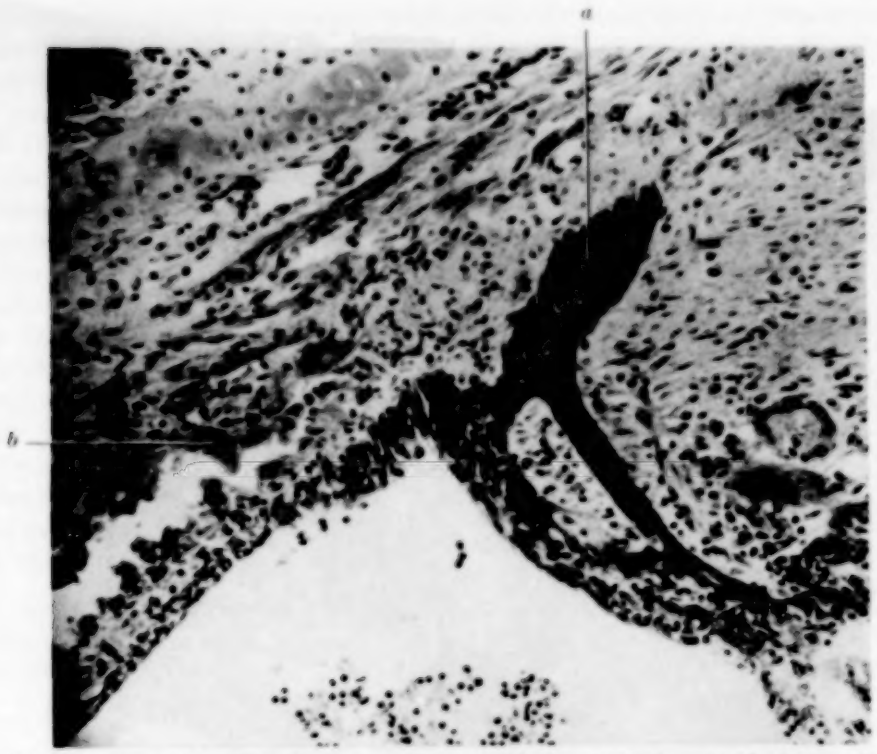


Abb. 12. Papillomartige Wucherungen des zu Plattenepithel metaplasierten Bronchialepithels (*a*), CaO (*b*). (Schwaches Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

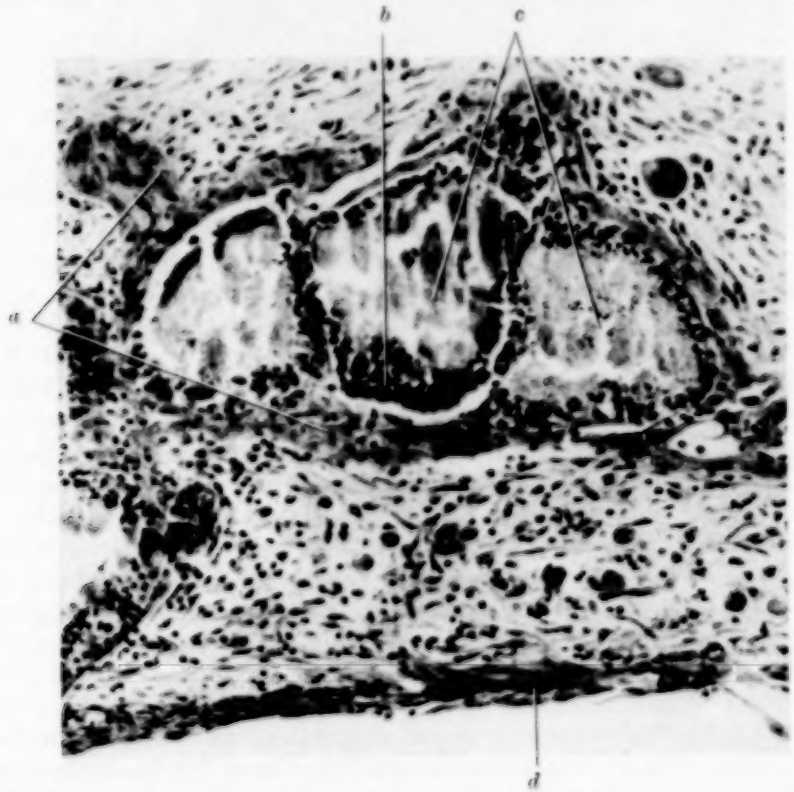


Abb. 13. In der Tiefe der Schleimhaut durch metaplastisches Epithel (*a*) und Entzündungszellen (*b*) umschlossene CaO-Brocken (*c*). Epithel (metaplasiert) von der Bronchusoberfläche (*d*). (HE-Färbung, schwaches Trockensystem, Mikrophoto)

wurden unerhebliche Reaktionen des Lungenparenchyms beobachtet. Soweit Staub in die Alveolen gelangt ist, löst er eine herdförmige Pneumonie mit Proliferation der Alveolarphagocyten aus, wobei in mäßigem Umfang pseudoeosinophile Granulocyten beigemengt zu sein pflegen. Die Alveolarphagocyten phagocytieren den Staub in der bekannten Weise. In Abb. 14 ist ein derartiger pneumonischer Herd dargestellt. In den Bronchien sind häufig gröbere Staubmassen abgelagert, die eine geringgradige katarrhalisch-eitrige Bronchitis und Peribronchitis auslösen können. Im wesentlichen entsprechen die Befunde denen der Thomasschlacke.

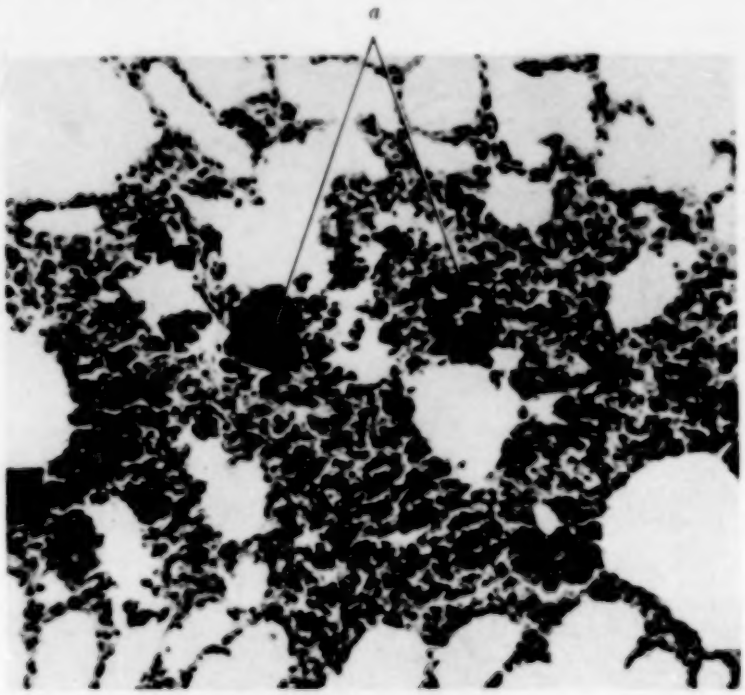


Abb. 14. Kleiner pneumonischer Herd mit Ablagerungen von Staub (*a*) (Schmelze aus CaO 20 % und FeO 80 %). Proliferation der Alveolarphagocyten. (Mittleres Trockensystem, HE-Färbung, Mikrophoto)

6. Neutralisierte Thomasschlacke. Um den Einfluss des p_H-Wertes auf die zu erwartenden Veränderungen nach Thomasschlackeneinwirkung zu prüfen, verwendeten wir auch eine durch Milchsäure bzw. Salzsäure neutralisierte Thomasschlacke. Die morphologischen Ergebnisse sind unterschiedlich. Nach Milchsäureneutralisation kommt es am Ort der Schlackeneinwirkung in den Bronchien und Bronchiolen zur Nekrose des Epithels, der Muscularis mucosae, der Submucosa und zum Teil des Knorpels. Verschiedentlich findet sich Metaplasie des Zylinderepithels zu einem mehrschichtigen Plattenepithel. In der Umgebung großer Bronchien entwickeln sich teils Blutungen, teils croupöse herdförmige Pneumonien, die teilweise in Organisation übergehen mit — wie die Azanfärbung zeigt — mäßiger Kollagenisierung. In den restlichen Alveolen wuchert metaplastisches Alveolarepithel. Soweit Staub in die Alveolen gelangt ist, besteht eine mehr produktive Bronchopneumonie mit Wucherungen der Alveolarphagocyten und Phagocytose von Staubpartikeln. Gelegentlich entstehen hier auch kleinere Nekrosen. In einem Fall sehen wir sogar eine ausgedehnte katarrhalisch-eitrige Bronchopneumonie. Nach Neutralisation mit HCl waren die Reaktionen wesentlich schwächer als nach Milchsäureneutralisation. Soweit überhaupt Nekrosen in der Bronchialwand entstehen, beschränken sie sich auf die Epithelschicht. In

der Tiefe des Lungenparenchyms abgelagerter Staub bringt eine im wesentlichen als Desquamativkatarrh zu bezeichnende Pneumonie zur Entwicklung. Auch hier phagocytieren die Alveolarphagocyten reichlich Staub.

II. Keimgehalt bestäubter Kaninchenlungen[1].

Die in den Lungen von 34 Versuchstieren festgestellte Keimflora wird in der folgenden graphischen Darstellung wiedergegeben. Bei Überlebenszeiten bis 14 Tage stellt sich keine wesentliche Zunahme im Keimgehalt ein. Bakteriologisch liegt eine unspezifische Mischflora von unterschiedlicher Zusammensetzung vor. Wie auch die graphische Darstellung zeigt, ist die bakterielle Besiedlung nach vorangegangener Bestäubung ohne auffällige Befunde. Vor allem wird das pathologisch-anatomische Bild nicht wesentlich beeinflußt. Wäre die regelmäßige Beteiligung der Kokken von Bedeutung, so hätte man mit vorwiegend eitrigen Bronchopneumonien rechnen müssen.

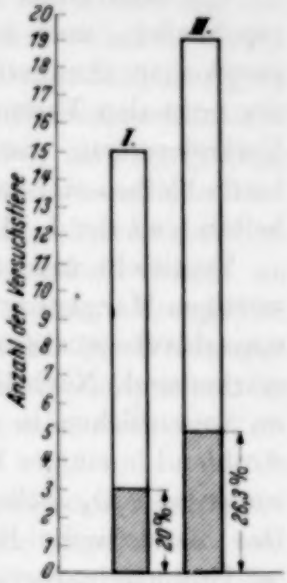


Abb. 15. Säule *I* Überlebenszeiten bis 3 Tage; Säule *II* Überlebenszeiten bis 14 Tage; ■ Unspezifischer Keimgehalt (Staph. pyog. albus, Bact. coli, nicht hämolysierte Streptokokken)

Besprechung der Ergebnisse

Zunächst soll auf die von uns verwendete Methodik eingegangen werden. Bei früheren Versuchen bestand durch die Art der Staubbeibringung eine große Unsicherheit über die tatsächlich wirksam gewordene Staubmenge. Unsere Tierversuche waren durch bessere Dosierbarkeit und weitgehende Ausschaltung unübersichtlicher Faktoren wie Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung und Infektionsmöglichkeiten günstiger zu beurteilen, wenn wir auch bei der intratrachealen Einbringung in das Bronchussystem darauf verzichteten, die Applikation der Stäube den natürlichen Verhältnissen einer Staubexposition anzupassen und auch eine gewisse Schockwirkung durch die Narkose und Operation in Kauf nehmen mußten. Die Brauchbarkeit der Methode hat sich darin erwiesen, daß gleich dosierte aber chemisch differente Stäube reproduzierbare Unterschiede in der Feinstruktur des Lungengewebes ergaben und andererseits gleichartige Stäube eine Dosisabhängigkeit erkennen ließen. Im einzelnen konnte bei der histologischen Auswertung unterschieden werden, ob nur in unmittelbarer Nähe der Stäube Reaktionen im Sinne eines Fremdkörperreizes vorlagen oder auch Fernwirkungen, die nur als chemisch ausgelöst erklärt werden können.

[1] Die bakteriologischen Untersuchungen verdanken wir Herrn Prof. Dr. Wagener (Hygienisches Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover). Andere orientierende bakteriologische Untersuchungen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Geks (Bakt. Abteilung der Asta-Werke Brackwede) durchgeführt. Er stellte fest, daß von den geprüften Stäuben nur V_2O_5 Streptokokken in der Verdünnung 1:10000 hemmte.

Nach den in der I. Mitteilung beschriebenen Untersuchungsergebnissen waren wir zu der Aussage berechtigt, die Vanadinverbindungen als den oder einen schädigenden Faktor in der Thomasschlacke auszuschließen, und konnten vergleichsweise die erheblichen und ausgesprochen chemischen Wirkungen des freien V_2O_5 beschreiben. Bei der normalen Thomasschlacke besteht eine deutliche Abhängigkeit der Veränderungen von den Schlackeneinlagerungen. Die Entzündungsherde bleiben stets auf die Umgebung der Schlacken begrenzt. (Einzelheiten sind der I. Mitteilung zu entnehmen.)

Vergleicht man nun nach akuter Darreichung die zwei- und vierwertigen Manganoxyde, so sind die Wirkungen des MnO denen der Thomasschlacke qualitativ und quantitativ ähnlich, während die des MnO_2 stärker sind. Nach MnO_2 finden sich die Veränderungen der Feinstruktur im wesentlichen in unmittelbarer Nähe des Staubes, aber auch ausstrahlend in einiger Entfernung (Abb. 4). Weder der Schädigungsgrad, wie er bei V_2O_5 vorliegt, noch dessen Schädigungscharakter wird erreicht. Das histologische Bild könnte als tierexperimentelle Bestätigung der bei Braunsteinarbeitern beschriebenen Manganpneumonie gelten. Wenn Davies das Schädigungsbild als „Pneumonitis" bezeichnet, so soll damit wohl der abakterielle Charakter der Erkrankung hervorgehoben werden.

Bei der Beurteilung des Mangananteiles in der Thomasschlacke ist aber zu beachten, daß hier sicherlich kein freier Braunstein, sondern salzähnliche Mischkristalle von CaO mit Oxyden des Eisens und Mangans vorliegen (Calciumferrite und -manganite). Die Oxydationsstufe der Schwermetalloxyde ist dabei schwer festzulegen, da es Mischoxyde sind. Im wesentlichen handelt es sich aber um zweiwertiges Mangan. Es war uns auf Grund dieser metallurgischen Erfahrungen besonders darum zu tun, Mangan möglichst in einer Bindungsform zu untersuchen, die den wirklichen Verhältnissen in der Thomasschlacke nahekommt. Diese Voraussetzungen sind am besten erfüllt, wenn man die Wirkungen der Thomasschlacke mit denen der Vorfrischschlacke vergleicht. Wie der I. Mitteilung entnommen werden kann, wurde eine Vorfrischschlacke mit 5% Vanadingehalt verwendet und gezeigt, daß die geringen histologischen Veränderungen sicher nicht auf die Vanadinkomponente zurückgeführt werden können. Diese Vorfrischschlacke kann auch zur Klärung der Bedeutung des Mangans herangezogen werden, denn sie enthält mit 23% MnO etwa 5mal soviel Mangan wie die Thomasschlacke. Trotzdem waren die histologischen Veränderungen bei beiden Proben gleich. Wenn von mehreren Autoren die Annahme geäußert wird, daß Manganverbindungen eine ursächliche Rolle bei der Entstehung der Thomasschlackenpneumonie spielen, so ließ sich durch unsere tierexperimentelle Untersuchungen keine Bestätigung dafür finden. Die Klärung der Ursachen aus den histologisch unterschiedlichen Bildern

bereitet zwar insofern Schwierigkeiten, als die einzelnen Komponenten der Schlacke in Form zum Teil schwer erkennbarer Verbindungen vorliegen; trotzdem besteht hier ein zwingender Grund zur Ablehnung von Hypothesen, nach denen lediglich aus der Ähnlichkeit zwischen MnO_2- und Thomasschlackenveränderungen auf das vermutlich schädliche Agens geschlossen wird. Darüber hinaus können unseres Erachtens klinische und epidemiologische Ähnlichkeiten auch nicht allein als Begründung ursächlicher Zusammenhänge angeführt werden. Eine wesentliche Aussage über die untergeordnete Rolle des Mangans wurde also nur dadurch ermöglicht, daß Schlackenmehle mit stark variierendem Gehalt an Mangan in gleicher Bindungsform zur Verfügung standen, die gleiche Veränderungen im histologischen Bild erkennen ließen. Die Wirkungen der künstlich hergestellten Schmelzen 1—3 (s. vorn) entsprachen in unseren Versuchen ganz denen der Thomasschlacke oder auch der Vorfrischschlacke.

Auch die Überprüfung von Fe_3O_4, das in der Literatur als indifferent angesprochen wird, schien uns in diesem Zusammenhange interessant. Wir stellten histologisch nur einen geringfügigen Reiz fest, der Ähnlichkeit hat mit dem von MnO und Thomasschlacke. Auch hier handelt es sich im wesentlichen um einen mechanischen Reiz.

Betrachtet man nun die Wirkungen der CaO, so stellen sich hier ganz andere Veränderungen dar, die denen der Thomasschlacke unähnlich sind und die auch von den Befunden nach MnO_2-Einwirkung deutlich unterschieden werden können. Schon nach 50 mg CaO läßt sich ein stärkerer Reiz feststellen, der in dieser Dosierung nach Thomasschlacke und MnO nicht nachzuweisen war. Ähnlichkeit mit MnO bzw. MnO_2 besteht nicht. CaO in freier Form schädigt also die Lunge erheblich und bewirkt nach längerer Einwirkung ausgesprochen schwere Entzündungen mit Nekrose des Epithels[1]. Es dürfte sich hier ohne Zweifel um eine Laugenverätzung handeln. Mangelsdorf wies darauf hin, daß auch länger gelagerte Schlacke, welche nur noch $CaCO_3$ enthalten soll, unverändert schädlich ist. Dieses Argument gegen die Schadwirkung des CaO in der Thomasschlacke erscheint zwar nicht berechtigt, da bei der Lagerung von Thomasmehl sicherlich keine so erhebliche Bindung von Luft-CO_2 und weitreichende Überführung in $CaCO_3$ stattfindet. Aber auch durch unsere Versuche wird histologisch die Vermutung, daß CaO maßgeblich an den Wirkungen der Thomasschlacke beteiligt sein könnte, widerlegt, da das Schädigungsbild auch nach kleinen Dosen CaO einen ganz anderen Charakter hat als nach Thomasschlacke. Ob die Möglichkeit besteht, daß aus dem Thomasschlackenkomplex doch CaO-ähnliche Wirkungen besonders bei einer protrahierten Einwirkung zur

[1] Es erschien für unsere Fragestellung ohne Belang, wie schnell das instillierte CaO in $Ca(OH)_2$ und $CaCO_3$ oder $Ca(HCO_3)_2$ übergeht.

Entfaltung kommen können, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Trotzdem sollte man nach einer Einwirkungszeit von 14 Tagen eine Annäherung an das Schädigungsbild des CaO erwarten, wenn ein gleichartiger Schädigungsmechanismus vorliegen würde.

Um festzustellen, wie sich die Alkalität der Stäube auswirkt, wurde auch neutralisiertes Schlackenmehl untersucht und gefunden, daß mit verdünnten Säuren neutralisierte Thomasschlacke stärkere Veränderungen verursacht als die unbehandelte, alkalisch-reagierende. Diese Befunde dürften den Untersuchungen v. Hayeks entsprechen, der unter Aerosolbehandlung ein saures Milieu in den Lungen schaffte und eine Verstärkung anthrakotischer Ablagerungen in den Lungen beobachtete, während in alkalischem Milieu eine geringere Reaktion aufgetreten war. Für die Wirkungen der Thomasschlacke muß daraus geschlossen werden, daß von vornherein die Alkalität der Schlacke keine günstigen Bedingungen für ein tieferes Eindringen der Schlackenpartikel in die Lungen schafft. Beim CaO allerdings, das noch stärker alkalisch ist, müssen Wirkungen angenommen werden, wie sie bei Laugenverätzungen gesehen werden und die unmittelbar zum Gewebstod führen. Berücksichtigt man nun, daß bei unseren Versuchen Staubmengen instilliert werden, die relativ sehr viel größer als die von den Thomasschlackenarbeitern in einer Arbeitsschicht aufgenommenen sind, so müßten, sofern überhaupt chemische Faktoren bei der Entstehung der Thomasschlackenpneumonie angenommen werden können, diese bei den im Tierversuch verwendeten großen Dosen stärker in den Vordergrund getreten sein. Daraus kann entnommen werden, daß eine chemische Komponente auch bei den klinischen Erkrankungen keine wesentliche Rolle gespielt haben dürfte.

Die Überprüfung des Keimgehaltes verschiedener Lungen ergab selbst bei makroskopisch erkennbaren pneumonischen Befunden keine auffällige pathogene Keimflora. Pneumokokkeninfektionen wie beim Menschen sind beim Kaninchen außerordentlich selten. Die hier festgestellte Flora ist durchaus unspezifisch. Auf Grund der geringen pathogenen Bedeutung der Pneumokokken für Kaninchen scheinen uns die Versuche von Jötten, Reploh und Hegemann (1939) nicht geeignet, die Ursache der Thomasschlackenpneumonie zu klären. Pneumokokken sind *die* Erreger der menschlichen Pneumonien und für das Kaninchen völlig bedeutungslos. Die Tatsache, daß kein auffälliger pathogener Keimgehalt vorlag, kann in dem Sinne gedeutet werden, daß saprophytär oder fakultativ vorhandene, an sich pathogene Bakterien, durch die Bestaubung keine Begünstigung erfahren. Es soll aber nicht abgelehnt werden, daß nach längerer Einwirkungszeit bzw. nach Mitwirkung zusätzlicher ungünstiger Faktoren die Gefahr einer sekundären pathogenen Bakterienbesiedlung bestehen kann, wie sie auch in Form von Aspirationspneumonien vorkommt. Auch die von Gundel und Fischer u. a.

häufiger mitgeteilten bakteriellen Befunde unter Thomasschlackenpneumonien deuten auf derartige Schädigungsmöglichkeiten hin. Hier handelte es sich um rein klinische Ergebnisse, die aber mit Kritik aufgenommen werden müssen, da damals eine exakte Zählung der Erkrankungs- und Todesfälle an lobärer Pneumonie bei der Gesamtbevölkerung fehlte, worauf GUNDEL und FISCHER selbst hinweisen. Da heute die Zahl der Erkrankungen an Lungenentzündungen durch Berührung mit Thomasschlackenstaub gering geworden ist (s. u. a. NOWACK, Arbeitsmedizinische Tagung Erfurt 11. 9. 56), wird jetzt eine Klärung der ursächlichen Zusammenhänge von klinischer Seite erschwert sein. Das seltenere Auftreten selbst bei zum Teil auch heute noch schlechten gewerbehygienischen Verhältnissen läßt vermuten, daß die Erkrankungen früher durch unbekannte Faktoren mitbedingt waren, die offenbar heute nicht mehr vorliegen. Deshalb kam es uns in erster Linie darauf an, das Ausmaß und die Art der primären Veränderungen durch Thomasschlacke kennen zu lernen und gegenüber anderen Verbindungen abzugrenzen und einzuordnen.

Unter Würdigung der bisherigen Erfahrungen und auf Grund unserer Versuchsergebnisse glauben wir die Ansicht vertreten zu können, daß der *Thomasschlacke bei Einwirkung auf das Lungengewebe primär nur die Rolle eines mechanisch-physikalischen Reizes* zukommt, dessen Ausmaß von der Menge des aufgenommenen Staubes bestimmt wird. Einzelne Schlackenbestandteile, auf die diese strukturbedingten Reizwirkungen zurückzuführen sind, wurden nicht aufgefunden. Ein chemischer Reiz konnte im Gegensatz zu den Wirkungen von V_2O_5, MnO_2 und CaO nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung

1. Auf Grund histologischer Vergleiche nach Sondenbestäubung von Kaninchen konnten keine Einzelbestandteile der Thomasschlacke als ursächliche Faktoren einer Lungenschädigung erkannt werden. Insbesondere lassen die Versuchsreihen der beiden Mitteilungen einen Einfluß weder der vanadin- noch der manganhaltigen Schlackenkomponenten erkennen.

2. Die nach Verwendung von MnO_2 beobachteten Schäden sind im Vergleich zu MnO und Thomasmehl deutlich stärker und können eine Bestätigung für die klinisch bekannte Manganpneumonie geben.

3. Das histologische Bild nach Einblasung von CaO hat keine Ähnlichkeit mit dem nach Thomasschlacke oder Braunstein und entspricht einer Laugenverätzung.

4. Die im akuten Tierversuch beobachteten primären Veränderungen in der Feinstruktur nach Thomasschlackenbestäubung können als Folge eines mechanischen Reizes aufgefaßt werden.

5. Nach unseren Beobachtungen am histologischen Substrat, die sich mit denen JÖTTENS weitgehend decken, liegt eine spezifische Toxicität

der Thomasschlacke nicht vor. Der Begriff der Thomasschlackenpneumonie, der auf Grund klinischer Beobachtungen geprägt wurde, findet im Tierexperiment keine Bestätigung.

6. Eine Begründung der Tatsache, daß die Thomasschlackenpneumonie heute nur selten vorkommt, läßt sich aus den tierexperimentellen Ergebnissen nicht ableiten.

Literatur

Baader, E. W.: Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **1937** Nr. 6 — Weiteres zur Manganpneumonie. Ärztl. Sachverst.ztg **20** (1939). — Gewerbekrankheiten, 4. Aufl. S. 92 u. 299. München und Berlin 1954. — Büttner, H. E., u. E. Lenz: Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunsteinbergwerk. Arch. Gewerbepath. **7**, 672 (1937). — Davies, T. A.: Manganese pneumonitis. Brit. J. Industr. Med. **3**, 111 (1946). — Fairhall, L. T., and P. A. Neal: Industrial manganese poisoning. Nat. Inst. Health Bull. No. 182, U.S. Publ. Health Service, Washington D. C. 1943. — Gundel, M., u. H. Fischer: Untersuchungen über die Ätiologie und Epidemiologie sowie zur Bekämpfung der Lungenentzündung bei Arbeitern in Thomasschlackenmühlen. Z. Hyg. **120**, 66 (1937). — Hayeck, H. v.: Der Einfluß von versprühter Flüssigkeit mit verschiedenem p_H auf die Staubretention in der Lunge. Z. Aerosolforsch. **2** (1955). — Jötten, K. W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Lungenschädigungen durch Industriestaube und ihre Verhütung. Schriften aus dem Hyg. Inst. und der Staatl. Forschungsabt. für Gewerbe-Hygiene Münster, H. 1, S. 21, 1946. — Jötten, K. W., u. H. Poppinga: Hygienische und experimentelle Studien über den Einfluß der Thomasschlackenstaubinhalation auf das Zustandekommen der Lungenentzündung. Arch. f. Hyg. **115**, 61 (1935). — Jötten, K. W., u. H. Reploh: Experimentelles zur Thomasschlackenstaub- und Manganpneumonie. VIII. Internat. Kongr. für Unfallmedizin und Berufskrankheiten Frankfurt a. M. Sept. 1938. Leipzig: Georg Thieme 1939. — Jötten, K. W., H. Reploh u. G. Hegemann: Experimentelle Untersuchungen über die Manganpneumonie und ihre Beziehungen zur Thomasschlackenpneumonie. Arch. Gewerbepath. **9**, 314 (1399). — Klavis, G., H. Köhler u. F. Bister: Die Ursache der Thomasschlackenpneumonie unter bessonderer Berücksichtigung der vanadin- und manganhaltigen Schlackenbestandteile. I. Mitt. Arch. Gewerbepath. **14**, 607 (1956). — Koch, R.: Plötzlicher Tod eines landwirtschaftlichen Arbeiters nach Streuen von Thomasmehl. Arch. Gewerbepath. **11**, 686 (1942). — Langecker, H.: Mangan. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3/II, S. 1287. 1934. — Lenz, A.: Erkrankungen der tieferen Luftwege und der Lunge durch Thomasschlacken. Arbeitsmed. H. Leipzig **1936**, H. 2, 87. — Oettingen, W. F. v.: Manganese: its distribution pharmacolog. and health hazards. Physiologic. Rev. **15**, 175 (1935). — Schopper, W.: Pneumonia in brown ore miners. Arch. f. Hyg. **104**, 175 (1930). — Mangelsdorf: Zit. von Jötten, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Lungenschädigungen durch Industriestäube und ihre Verhütung. Schriften aus dem Hyg. Inst. und der Staatl. Forschungsabt. für Gewerbe-Hygiene Münster, H. 1, S. 21. 1946.

Weitere Literaturangaben siehe I. Mitteilung.

Dr. med. G. Klavis, Hannover, Bertastr. 4

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 377—390 (1957)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten Prag
(Direktor: Prof. Dr. J. TEISINGER)

Der Einfluß von Unterernährung sowie von Diäten verschiedener Zusammensetzung auf die in der Rattenlunge und -leber enthaltene Menge von Skleroproteinen bei experimenteller Silikose

Von

M. CHVAPIL, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Dezember 1956)

Eine der wichtigsten Forschungsaufgaben über experimentelle Silikose bildet das Studium der Möglichkeiten, die gesteigerte Bildung von Schwielenskleroproteinen in der silikotischen Lunge zu beeinflussen.

Der Metabolismus des Bindegewebes wird von einer Reihe endogener sowie exogener Faktoren beeinflußt. Von den ersteren wurde vor allem der Einfluß von Hormonen und Enzymen ausführlich studiert, von den exogenen Faktoren ist der Einfluß von Diäten verschiedener Zusammensetzung sowie derjenige von Vitaminen untersucht worden. Die angeführten Einflüsse wurden vorwiegend bei Bedingungen einer pathologisch gesteigerten Fibroplasie erforscht, und zwar bei experimenteller Lebercirrhose (MORRIONE), sowie bei der Heilung experimentell hervorgerufener Schnittwunden (FINDLAY, HOWES u. a.).

Bei der experimentellen Silikose wurde namentlich der Einfluß von Hormonen (SCHILLER; MARENGHI und ROTA; RAULE, PECCHIAI, POLICARD und TUCHMANN-DUPLESSIS; MAGAREY und GOUGHI; VYSKOČIL; GRISLER; HARRISON und KING) sowie derjenige von verschiedenen Vitaminen (SCHILLER, JÄGER und MILLER) auf die Reaktivität der einzelnen Bindegewebskomponenten verfolgt. Über den Einfluß verschiedener Diäten auf die Bildung fibrotischer Strukturen bei der Entwicklung der Silikose fanden wir in der Literatur keine Anhaltspunkte, obwohl per analogiam eine gewisse Beeinflussung der Fibrosebildung erwartet werden könnte.

So bewies z. B. MORRIONE die Reversibilität der fibrotischen Veränderungen bei experimenteller Lebercirrhose. Am schnellsten kehrte die Kollagenmenge der Leber nach einer proteinarmen Diät mit der Zugabe von Methionin, Cystin und Cholin zur Norm zurück. Nach FINDLAY und HOWES tritt (bei der Wundheilung) erst dann eine wesentliche Herabsetzung der Schwielenbildung ein, wenn ein allgemeiner Gewichtsrückgang der Kaninchen um mehr als 20% nachgewiesen werden kann. Hypoproteinämie hat eine verlangsamte Bildung der fibrotischen Narbengebilde zur Folge (PERES-TAMAYO und IHNEN). UNGAR stellte fest, daß die Regression des neugebildeten fibrotischen Gewebes bei Tieren, die mittels einer proteinarmen Diät ernährt wurden, am schnellsten vor sich geht. Die Möglichkeiten der Beeinflussung der Bindegewebsbildung durch Diät in den Verhältnissen der pathologischen Fibroplasie ist somit experimentell erwiesen.

Mit dem Einfluß der Diät bzw. der Unterernährung auf die Kollagenmenge in verschiedenen Organen bei physiologischen Bedingungen (während des Alterns) befaßten sich die Arbeiten von LIGTHFOOT und COOLIDGE, SOBEL und MARMORSTEIN, HARKNESS, HARKNESS und JAMES; CHVAPIL und HRŮZA. In den ersten

zwei genannten Mitteilungen ist der Einfluß des Hungerns bzw. der Unterernährung auf den Kollagengehalt des Muskels, Knochens bzw. der Haut von Meerschweinchen und Ratten nicht nachgewiesen worden. HARKNESS und Mitarbeiter stellten einen wesentlichen Rückgang der Kollagenmenge im ganzen Organismus (um 13%) bei der Fütterung mit einer proteinfreien Diät fest, wobei das Gewicht der Mäuse gleichzeitig um 45% des ursprünglichen Wertes abnahm. CHVAPIL und HRUZA bewiesen endlich wiederholt die unterschiedliche metabolische Aktivität des Lungen- und Leberkollagens. Während die Menge des Leberkollagens so bei einer eine minimale Proteinmenge enthaltenden Diät (6 Kal.-%), als auch — hauptsächlich bei jungen wachsenden Ratten — bei Unterernährung, wesentlich abnimmt, ändert sich die in der Lunge enthaltende Kollagenmenge bei denselben Bedingungen nicht, oder aber wird dieselbe zuweilen sogar für dieses Organ typisch gesteigert (CHVAPIL).

Wenn es auch keine direkten experimentellen Arbeiten über den Einfluß der Diät auf den Ablauf der experimentellen Silikose gibt, konnte auf Grund der soziologisch-statistischen Studie von KADLEC vorausgesetzt werden, daß eine lipoidreiche Diät die Entwicklung der Silikose hemmt. KADLEC stellte nämlich fest, daß bei einer Gruppe von Bergarbeitern, bei denen unter gewissen Umständen vorausgesetzt werden konnte, daß sie mehr Fett konsumierten, keine Kennzeichen der Silikose auftraten, während bei der übrigen Belegschaft verschieden weit fortgeschrittene Silikose festgestellt wurde.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bildete die Erforschung des Einflusses einer Diät mit hohem Fettgehalte im Tierversuche, ebenso wie das Studium einer proteinarmen Diät sowie der Unterernährung in der Beziehung zu der Menge der Skleroproteine in der Lunge an experimenteller Silikose erkrankter Ratten. Angesichts dessen, daß unserer Erfahrung gemäß nach einer gewissen Entwicklungsperiode der experimentellen Lungensilikose auch eine Steigerung der Menge von Leberskleroproteinen (im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollratten) beobachtet werden kann, wurde gleichzeitig auch der Gehalt an Skleroproteinen in der Leber bestimmt.

Methoden

Die Erzeugung experimenteller Silikose. Bei der vorliegenden Arbeit wurden weiße Laboratorium-Rattenmännchen vom Albinostamme verwendet. Die experimentelle Silikoseerkrankung wurde durch die einmalige Einspritzung von 50 mg (1. Versuchsreihe) oder 25 mg (2. Versuchsreihe) monodispersen Siliciumdioxyds der Teilchengröße von 1 μ, welches im voraus sterilisiert und in 1 ml destilliertem Wassers suspendiert worden war, hervorgerufen. Die Injektion wurde in die vorher herauspräparierte Trachea verabreicht (CHVAPIL).

Die Zusammensetzung der Diät sowie der Versuchsplan. A. In dem ersten Teile der Arbeit wurden von einer Gruppe von 78 Ratten 48 derselben mittels SiO_2 verstaubt. Die zurückgebliebenen 30 unverstaubten Ratten dienten als Kontrollen zur Ermittlung des Skleroproteingehaltes der Lungen und Lebern zu Beginn der Versuche (10), sowie nach 3- und $4^1/_2$monatiger Versuchsdauer. Bei den an experimentell hervorgerufener

Silikose erkrankten Ratten erhielt ein Drittel derselben die übliche Larsensche Diät (Lz), ein zweites Drittel eine lipidreiche Diät (L_{33}) und der letzte Teil der Ratten wurde mittels einer proteinarmen Diät (P_6) gefüttert. Von diesem Teile der Ratten wurde die Hälfte nach 3 Monaten und die restlichen Tiere nach $4^1/_2$monatiger Fütterung mit den besprochenen Diäten getötet. Die genaue Zusammensetzung der Diäten wird in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1. *Zusammensetzung der Diäten*

g/1000 g Trockensubstanz	Lz	L_{33}	P_6
NaCl	2,5	2,15	5,5
CaCO	16,0	16,5	16,5
Margarine	47,0	191,0	88,0
Fischtran	7,0	7,0	7,0
Luzerne	32,5	33,0	30,0
Trockenmilch	109,0	100,0	3,0
Weizenschrot	623,0	500,0	100,0
Stärke	—	—	705,0
Casein	163,0	150,0	45,0
Calorien in 100 g	377,0		388,0
Calorienprozente			
Glycide	52,8	37,3	73,0
Proteine	25,5	19,5	6,2
Fett	21,7	43,1	21,0
Zugabe von Vitaminen in je 100 g Trockensubstanz			
B_1	—	100,0	100,0
B_2	—	66,0	66,0
B_6	—	66,0	66,0
Nicotinamid	—	666,0	666,0
Pantothensäure	—	200,0	200,0

B. In dem 2. Teile der Arbeit riefen wir bei 24 Ratten mittels 25 μg SiO_2 je Ratte experimentelle Silikose hervor. Nach 4monatiger Entwicklung der fibrotischen Veränderungen wurden 10 Ratten 60 Tage lang durch Verminderung der verfütterten Nahrungsmenge (bei normaler Diät Lz) unterernährt, während die Hälfte der verbleibenden 14 Ratten zum Zeitpunkte der beginnenden Unterernährung getötet wurde; die verbliebenen 7 Ratten dienten als Kontrollen und wurden mittels der Larsenschen Diät ernährt. Auch in dieser Gruppe wurden nicht silikosekranke Ratten mitaufgearbeitet, welche als Alterskontrolle dienten. Die angeführte Gliederung der einzelnen Rattengruppen geht aus Abb. 1 und 2 hervor.

Biochemischer Teil. Bei jeder Ratte wurde an Lunge und Leber das Feuchtgewicht des Organes, der Trockensubstanzprozentsatz sowie die absolute Menge von Skleroproteinen bestimmt.

Die Trockene wurde durch Trocknen von ungefähr 100 mg feuchten Gewebes bei 105° bis zum konstanten Gewicht der Probe bestimmt.

Skleroproteine wurden so gravimetrisch mittels der Lowryschen Methode (Lowry, Gilligan und Katerski) mit kleinen Modifizierungen bestimmt, als auch durch Ermittlung des Hydroxyprolingehaltes im Lungen- bzw. Leberhydrolysat.

Die Hydrolyse wurde mittels 6 N-HCl im Autoklaven bei 5 Atm. in verschmolzenen Reagenzgläsern 3 Std lang ausgeführt (Neuman).

Hydroxyprolin wurde mittels einer eigenen polarographischen Methode (Chvapil, Zahradník) bestimmt, welche sich für derartige Serienanalysen als sehr gut geeignet erwies.

Zur Feststellung der absoluten Kollagenmenge in den Organen wurde die gefundene Hydroxyprolinmenge mit dem Faktor 7,46 (Neuman, Logan) multipliziert, obwohl damit eine gewisse Ungenauigkeit begangen wurde, da die ermittelte Hydroxyprolinmenge auch den zu Elastin gehörigen Hydroxyprolinanteil mit einschließt; mit Rücksicht auf den geringen Elastingehalt der angeführten Organe sowie auf die kleine in Elastin enthaltene Hydroxyprolinmenge ($< 2\%$) ist dieser Fehler jedoch zu vernachlässigen. Die Diskussion der Eignung des von Neuman ermittelten Faktors (Wierbicki, Deatherage) ist für die vorliegende Arbeit ebenfalls nicht von prinzipieller Wichtigkeit, da es sich hier hauptsächlich um die Festhaltung der relativen Veränderungen der summaren Organskleroproteine unter der Einwirkung eines gewissen Diätregimes handelte.

Histologische Aufarbeitung. Paralell mit der biochemischen Verarbeitung behandelten wir in dem 1. Teile der Versuche die Lunge und Leber einer bis zweier Ratten mittels der üblichen histologischen Methoden: mit Hämatoxylin-Eosin, mittels der Imprägnierung mit Silber nach Gömöri, durch Färbung nach Mc Manus zur Feststellung der Gegenwart von Múcopolysachariden, und mit Sudan III zur Ermittlung von Fetten.

Ergebnisse

I. Der Einfluß proteinarmer und fettreicher Diät auf den Skleroproteingehalt

Lungenuntersuchung. Neben dem Einfluß beider besprochener Diäten wurde derjenige der Larsenschen Diät auf Kontrollgruppen von einerseits mittels SiO_2 verstaubten und andererseits unverstaubten Ratten untersucht. Auf diese Weise wurde ein komplexeres Bild der Veränderungen in der Menge der unlöslichen Schwielenproteine so unter den Bedingungen der physiologischen (während des Alterns), als auch im Laufe der pathologisch gesteigerten Fibroplasie, welche darüberhin noch durch zwei verschiedene Diäten modifiziert worden war, gewonnen.

Die Ergebnisse sind insgesamt in Tabelle 2 angeführt. Die anschaulichste Vorstellung über die Veränderungen in der Menge der Skleroproteine bietet deren absolute Menge in den Organen. In Abb. 1 werden die Abänderungen der absoluten Skleroproteinmenge in Prozenten der Veränderungen im Verhältnis zu der Menge der Skleroproteine in einem bestimmten Organe zu Versuchsbeginn ausgedrückt.

An dieser Abbildung ist auf den ersten Blick die mächtige Beschleunigung der Vermehrung der Lungenskleroproteine bei den staublungenkranken Ratten so nach der proteinarmen, als auch nach der fettreichen Diät auffällig. Die Ergebnisse nach $4^1/_2$monatiger Einwirkung beider

Tabelle 2. *Der Einfluß verschiedener Diäten auf die Menge der Skleroproteine in der Lunge und Leber von Ratten mit experimenteller Silikose.* Die Streuung der Werte für den Skleroproteingehalt ist mittels der Standardabweichung ausgedrückt

	Charakteristik der untersuchten Gruppen	Anzahl der Ratten	Gewicht der Ratten		Lunge					Leber				
							Skleroproteine					Skleroproteine		
			zu Beginn g	am Ende g	Feuchtgewicht in g	Trockensubstanz in %	Absolute Menge in mg	in % der Trockene	Absolute Hydroxyprolinmenge in µg	Feuchtgewicht in g	Trockensubstanz in %	Absolute Menge in µg	in % der Trockene	Absolute Hydroxyprolinmenge in µg
Ratten mit experimenteller Silikose 3 Monate	Larsensche Diät Lz	7	130	197	1,29	18,4	34,6 ±7,0	14,6 ±2,1	4550 ±820	5,77	27,4	18,6 ±3,8	1,17 ±0,05	275
	fettreiche Diät L_{43}	8	130	200	1,73	19,6	47,7 ±5,1	14,2 ±2,5	6040 ±550	6,55	26,7	17,6 ±4,5	1,03 ±0,10	2520 ±480
	proteinarme Diät P_6	8	130	165	1,59	19,6	48,0 ±9,7	15,3 ±2,4	6690 ±1070	7,95	24,8	17,4 ±3,6	0,84 ±0,08	3120 ±550
Ratten mit experimenteller Silikose 4,5 Monate	Larsensche Diät Lz	6	130	187	1,45	20,0	3,83 ±6,2	13,2 ±2,5		5,70	27,2	20,3 ±2,8	1,31 ±0,15	
	fettreiche Diät L_{43}	7	130	195	1,43	20,6	45,7 ±4,4	15,6 ±1,5		5,34	27,1	23,4 ±6,3	1,61 ±1,25	
	proteinarme Diät P_6	6	130	175	1,56	21,4	56,9 ±7 2	17,3 ±3,4		5,60	27,1	21,2 ±4,1	1,41 ±0,36	
Unverstaubte Ratten mit Larsen-Diät	Kontrolle zu Beginn	10	130	130	1,32	20,0	19,8 ±2,4	7,5 ±1,1		5,20	28,0	15,3 ±3,2	1,05 ±0,11	
	nach 3 Monaten	9	130	200	1,30	19,3	24,1 ±2,8	10,1 ±1,3		6,47	25,6	16,1 ±3,1	0,99 ±0,08	
	nach 4,5 Monaten	10	130	200	1,45	20,2	30,7 ±3,9	10,5 ±1,2		6,65	28,4	19,8 ±4,2	1,05 ±0,09	

Diäten knüpfen an die nach 3 Monaten gefundenen Ergebnisse an. Bei bedeutenden Variationen des Skleroproteingehaltes in beiden Organen, welche sich um 15% herum bewegen, ist die Verminderung der Lungenskleroproteine nach dem 3. Monat bei L_{43}-Diät bis nach Ablauf von $4^1/_2$ Monaten unbedeutend.

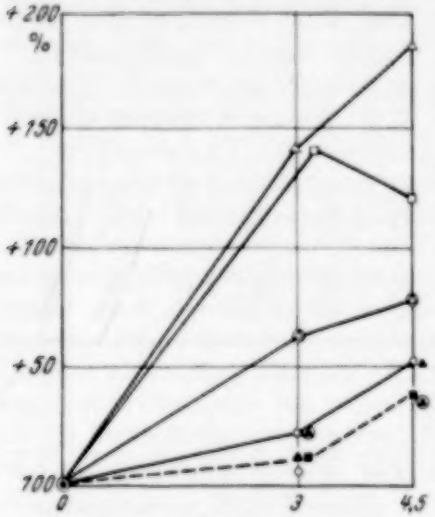


Abb. 1. Veränderungen der absoluten Skleroproteinmenge der Lunge und Leber bei Ratten mit experimenteller Silikose nach verschiedener Diät. Ordinate: Prozentuale Veränderung der Skleroproteinwerte im Verhältnis zu den ursprünglichen Werten. Abszisse: Zeitabschnitt der Verfütterung der Diät sowie der Silikoseentwicklung in Monaten. Angewendete Symbole: Lungenskleroproteine staublungenkranker Ratten nach Lz ○——○, P_6 △——△, L_{43} □——□. Leberskleroproteine staublungenkranker Ratten nach Lz ●- - - -●, P_6 und L_{43} •——•, Unverstaubte Kontrollratten nach Lz ○——○ für die Lunge, ● für die Leber

Nach 3monatiger Versuchsdauer steigert sich die Menge der Lungenskleroproteine bei staublungenkranken Ratten, welche mittels der normalen Larsenschen Diät ernährt wurden, um mehr als 50% (im Verhältnis zu gleichaltrigen normalen Ratten). Nach proteinarmer und fettreicher Diät beträgt diese Steigerung im Verhältnis zu normalen Ratten ungefähr 120% und beinahe 70% im Verhältnis zu verstaubten Ratten mit Lz-Diät. Diese Differenzen sind statistisch signifikant ($P < 0{,}01$).

Der mittels Hydroxyprolin aus Hydrolysaten von unlöslichen Lungenproteinen bestimmte Kollagengehalt stimmt mit der gravimetrisch bestimmten Menge von Skleroproteinen überein, wie aus dem folgenden Vergleiche hervorgeht.

Diät	Durch 2 Methoden bestimmte Menge von Lungenskleroproteinen		
	I	II	III
Lz	34,6 ± 7,6	4,550 ± 820	33,9
P_6	48,0 ± 9,7	6,690 ± 1,070	49,8
L_{43}	47,7 ± 5,1	6,040 ± 550	45,0

I = Gravimetrisch nach LOWRY und Mitarbeitern bestimmt; II = Absolute Hydroxyprolinmenge; III = Absolute Hydroxyprolinmenge × 7,46.

Im histologischen Bilde der staublungenkranken Ratten findet man in keinem einzigen Falle typische Schwielenfibrosen. Es gibt jedoch gewisse Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen von Ratten, welche vor allem an den nach GÖMÖRI gefärbten Schnitten kenntlich sind.

Das feine Bindegewebsnetz der normalen Lunge ist bei Ratten mit experimenteller Silikose gröber, verstärkt. Nach der Diät L_{43} lassen sich außerdem noch ausdrucksvolle Veränderungen im Bindegewebe der intersegmentalen Septen nachweisen, in deren Mitte sich immer ein Blutgefäß befindet. Keinesfalls getrauen wir uns jedoch an Hand des histologischen Bildes die Lunge verstaubter Ratten mit der Lz-Diät von denjenigen mit den beiden Diäten L_{43} sowie P_6 zu unterscheiden.

Leberuntersuchung. Die Menge der Leberskleroproteine ist so bei staublungenkranken als auch bei normalen Kontrollratten nach 3monatiger Versuchsdauer ohne Rücksicht auf die verabreichte Diät praktisch dieselbe.

Bei normalen Ratten, und zwar sowohl bei wachsenden Tieren als auch bei erwachsenen, kann bereits nach 48tägiger Verabreichung der Diät P_6 ein Rückgang der absoluten Skleroproteinmenge in der Leber beinahe um 20% (bei wachsenden Ratten ist diese Verringerung um $P < 0{,}01$ signifikant, CHVAPIL und HRŮZA), beobachtet werden. Bei experimentell silikosekranken Ratten erfährt dagegen die absolute Menge der Leberskleroproteine nach der Diät P_6 eine Steigerung. Nach $4^1/_2$monatiger Verfütterung dieser Diät ist die Tendenz zur Vermehrung der Skleroproteine der Leber noch immer sichtbar.

Unseren (bisher unveröffentlichten) Ergebnissen zufolge findet nach einer 6—8 Monate lang andauernden Entwicklung der experimentellen Silikose von Ratten (50 mg SiO_2, 1,5 μ) eine bedeutende Vermehrung auch der Leberskleroproteine statt, welche bei diesen Ratten beinahe 2% des Trockengewichtes der Leber erreichte, während sich bei erwachsenen normalen Ratten dieser Wert um 1% bewegt.

Die gravimetrisch bestimmten Werte für Leberskleroproteine stimmen mit deren über Hydroxyprolin gewonnenen Angaben überein.

II. Der Einfluß der Unterernährung auf den Skleroproteingehalt

Lungenuntersuchung — (Abb. 2, Tabelle 3). Vier Monate nach der Verstaubung junger Ratten (90 g) gelingt es in der Lunge zu der Vermehrung der absoluten Menge von Skleroproteinen von 15,6 mg je Lunge auf 48,0 mg, d.h. von 6,0% auf 12,9%. Hier muß betont werden, daß an diesem ausdrucksvollen Anstieg der Menge des Lungenbindegewebes nicht nur der silikotische Prozeß teilnimmt, sondern vor allem die für die Lunge charakteristische dauernde Vermehrung der Skleroproteine im Laufe des Alterns der Ratten (CHVAPIL).

Nach 60tägiger Unterernährung verlieren die Ratten 25% des Ausgangsgewichtes, das Durchschnittsgewicht der Lungen ist ebenfalls

Tabelle 3. *Der Einfluß der Unterernährung auf die Menge der Lungen- und Leberskleroproteine bei Ratten mit experimenteller Silikose.* Die Streuung der Werte für den Skleroproteingehalt ist mittels der Standardabweichung ausgedrückt

	Charakteristik der untersuchten Gruppen	Anzahl der Ratten	Gewicht der Ratten		Lunge				Leber			
			zu Beginn	zum Schluß	Feuchtgewicht in g	Trokkene in %	Skleroproteine		Feuchtgewicht in g	Trockene in %	Skleroproteine	
							Absolute Menge in mg	in % der Trockensubstanz			Absolute Menge in mg	in % der Trockene
Ratten mit experimenteller Silikose	Larsen-Diät nach 4 Monaten . .	6	90	198	1,94	18,9	48,0 +6,8	12,9 +1,14	7,00	27,0 +4,8	27,6 +4,8	1,46
	Larsen-Diät nach 6 Monaten . .	6	90	200	1,73	20,0	52,7 +14,3	15,2 +1,89	5,72	29,6	24,6 +6,02	1,47 +0,32
Unverstaubte Ratten, normale Kontrollen	Unterernährung nach 2 Monaten	6	90	154	1,66	20,1	48,9 +12,8	14,6 +1,20	4,05	28,1	19,7 +6,5	1,73 +0,35
	Larsen-Diät zu Versuchsbeginn	8	90	90	1,20	19,1	15,6 +2,1	6,8 +0,71	5,20	26,0	15,0 +2,4	1,11 +9,18
	Larsen-Diät nach 6 Monaten . .	8	90	250	1,65	20,5	37,9 +3,2	11,3 +1,10	7,50	28,30	25,3 +5,8	1,18 +0,09

niedriger. Die absolute Menge von Skleroproteinen verändert sich im Laufe dieser Zeit praktisch gar nicht, der Prozentsatz der Skleroproteine ist jedoch wesentlich höher ($15{,}2 \pm 1{,}8$; $12{,}9 \pm 1{,}1$; $P < 0{,}01$).

Leberuntersuchung. Aus Abb. 2 geht die Tendenz zum Rückgange der Leberskleroproteine nach 60tägiger Unterernährung hervor. Dieser Rückgang ist jedoch bei den bedeutend schwankenden Werten und bei der relativ kleinen Anzahl der Versuchstiere unsignifikant. Demgegenüber ist die gleichzeitige Steigerung des Prozentes der Skleroproteine (von 1,49% auf 1,76%) ein Beleg der metabolischen Trägheit der Skleroproteine der Leber in einer Zeit, in welcher die löslichen Leberproteine abgebaut werden, wie aus der Senkung des Durchschnittsgewichtes der Leber auf 4,05 g hervorgeht. Eine analoge Beobachtung wurde bereits in der vorangehenden Mitteilung gemacht. (Chvapil und Hrůza).

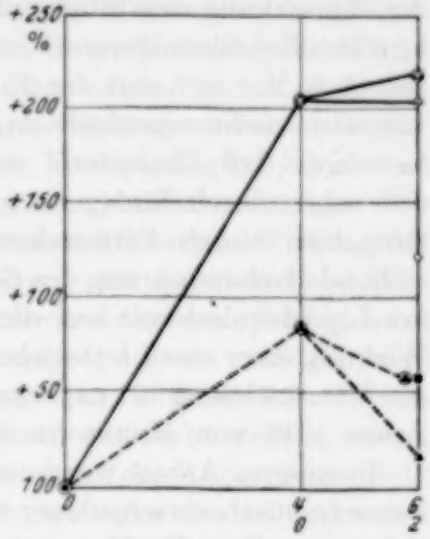


Abb. 2. Einfluß der Unterernährung auf die Skleroproteinmenge der Lunge und der Leber bei Ratten mit experimenteller Silikose. Ordinate: Prozentuale Veränderung der Skleroproteinwerte im Verhältnis zu den ursprünglichen Werten. Abszisse: Entwicklungsdauer der Silikose in Monaten; Unterernährungsdauer in Monaten (2 Monate). Dieselben Symbole wie in Abb. 1 der Unterernährung der Ratte. △ Für Lungenskleroproteine, ▲ für Leberskleroproteine

Diskussion.

Zu der rationellen Ernährung von Bergarbeitern wird eine hauptsächlich an Fetten vom Specktypus reiche Diät empfohlen. Durch eingehende Untersuchungen wurde festgestellt, daß z. B. in der Tschechoslowakischen Republik Bergleute im Durchschnitt 32% Fette und 11—12% Proteine konsumieren (Hrubá).

Eine fettreiche Diät wird nicht nur von den Bergleuten selbst als vorteilhaft angesehen, sondern auch von einigen Fachleuten (Kadlec; Kadlec, Vokáč). Dieser mehr oder weniger empirischen Erkenntnis klinischer Ärzte entsprachen auch experimentelle Feststellungen über den schützenden Einfluß höherer Fettsäuren auf die Proteindenaturierung (Literatur s. Marha).

Es wird ebenfalls ein gewisser denaturierender Einfluß des Siliciumdioxyds auf Proteine angenommen; diese Denaturierung des Eiweißstoffes geht der Bildung faseriger Proteine voraus, deren Vermehrung für den Silikoseprozeß charakteristisch ist (Pernis und Battigelli; Pollicard, Collet und Giltaire-Ralyte).

Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge *steigert eine fettreiche Diät* jedoch bedeutend *die Bildung von Skleroproteinen* während der Einwirkung des Siliciumdioxyds im Lungengewebe. In der Leber ist diese Beschleunigung nicht mehr kenntlich. Diese Feststellung steht jedoch in der sich mit der Problematik des Bindegewebes befassenden Literatur nicht vereinzelt da. Fienberg, Taylor und andere wollen beweisen, daß Cholesterol an der Entstehung fibröser Läsionen, ob nun schon durch Einlagerung in die Gefäßwände oder in diejenige der Bronchien, durch Verminderung ihres Lumens und die dadurch entstehende Ischämisierung des Gewebes oder durch die direkte Einwirkung des Lipoidcholesterols auf die Fibroplaste teilnimmt. Die ungünstige Wirkung einer stark fettreichen bzw. proteinarmen Diät auf den Ablauf der Verschwielung bei experimenteller Lebercirrhose wurde ebenfalls im Jahre 1949 von Morrione bewiesen.

In unserer Arbeit wendeten wir als Fett Margarine, also ein künstliches Gemisch verschiedener tierischer und pflanzlicher Fette mit Milch an, während zur Ernährung von Bergleuten vorwiegend tierisches Fett, d.h. Schweinefett empfohlen wird. Wir nehmen nicht an, daß dieser Unterschied in seiner Wirkung auf das Bindegewebe große Abweichungen zur Folge haben konnte.

Die von uns angewendete fettreiche Diät enthielt 43 calorische Prozente von Lipoiden, also enie Menge, welche bei der Ernährung von Menschen nur ausnahmsweise erreicht werden könnte. Trotz dieser Beschränkung der Geltung unserer Ergebnisse, mit inbegriffen die Erwägung über die Möglichkeit der Übertragung der an Ratten gewonnenen Ergebnisse auf die Gattung homo sapiens, halten wir auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die *Empfehlung* einer *fettreichen Diät* für dem Risiko der Silikose ausgesetzten Arbeiter für *experimentell unbegründet und* deshalb also *problematisch*.

Die Ergebnisse von Versuchen über den Einfluß einer proteinarmen Diät auf die Lungenskleroproteine sowie die Skleroproteine der Leber bei experimentell silikosekranken Ratten bringen den Beweis dafür, daß derselbe einerseits von der Art der die pathologische Fibroplasie hervorrufenden Veranlassung sowie dem Wirkungsmechanismus desselben, und andererseits von der metabolischen Aktivität von Sklerproteinen in Abhängigkeit von dem Organe, dem Alter des Organismus usw. abhängt. (Chvapil, Hrůza). Auf diese Weise kann erklärt werden, warum in einigen Versuchen (Heilung von Schnittwunden — Findlay, Howes; Implantierung von Kollagen mit reaktiver Fibrose — Ungar) diese Diät die Schwielenbildung verlangsamte bzw. zu der beschleunigten Resorption des fibrotischen Gewebes führte, und in anderen Versuchen (experimentelle Lebercirrhose, Morrione; Steinberg und Martin u. a.,

experimentelle Silikose — diese Arbeit) den Ablauf der Verschwielung eines bestimmten Organes verschlechterte.

In der vorangehenden Mitteilung (CHVAPIL, HRŮZA) wurde wiederholt bewiesen, daß nach der Diät P_6 bzw. Unterernährung die Menge der Leberskleroproteine bei normalen Ratten sinkt. Bei Ratten mit experimenteller Silikose wird die Menge dieser Skleroproteine im Gegenteil nach derselben Diät leicht höher. Diese Vermehrung ist jedoch von derselben Größe wie bei staublungenkranken Ratten nach Lz. Wir nehmen deshalb an, daß gegen die Fibroplasie inhibierende Wirkung der Diät P_6 Kieselsäure auf das Lebermesenchym eine gegensätzliche Wirkung ausübt. Für die Richtigkeit dieser unserer Annahme sprechen auch unsere weiteren experimentellen Erfahrungen, denen zufolge nach längerer Entwicklungszeit der experimentellen Silikose bei Ratten, welche der angeführten Arbeitstechnik gemäß verstaubt worden waren, ein höherer Prozentsatz an Skleroproteinen in der Leber festgestellt werden kann. Die morphologischen Veränderungen des Lebergewebes bei Silikosekranken wurden von mehreren Autoren beschrieben (Literatur von WORTH und SCHILLER).

Den Einfluß der Unterernährung auf den Ablauf der pathologischen Fibroplasie bestätigt unsere frühere Feststellung über die unterschiedliche metabolische Aktivität der Skleroproteine der Lunge und der Leber: Lungenskleroproteine können nicht beeinflußt werden, Leberskleroproteine besitzen bei verstaubten Ratten eine Tendenz zur Herabsetzung und werden bei normalen Ratten deutlich abgebaut (CHVAPIL, HRŮZA), und zwar sowohl bei Unterernährung als auch nach der Diät P_6.

Wenn die Ergebnisse dieser Arbeit auch gegen die Möglichkeit einer Beeinflussung der Faserproteinbildung durch die Einwirkung von Siliciumdioxyd auf das Lungengewebe sprechen, halten wir diese Frage nicht für hoffnungslos. In erster Reihe muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß wir vor allem beabsichtigten, experimentell die Behauptung der Kliniker zu beglaubigen, daß eine fettreiche Diät den Ablauf der Silikose verlangsamt. Auf Grund der Ergebnisse unserer vorangehenden Arbeit (CHVAPIL und HRŮZA) wußten wir, daß eine proteinarme, bzw. Unterernährung hervorrufende Diät unter physiologischen Bedingungen die Bildung von Skleroproteinen in der Lunge nicht beeinflußt. Auf Grund dieser Ergebnisse kamen wir zu der Schlußfolgerung, daß 1. die Beeinflussung der Skleroproteinbildung in der Lunge auf Grund der größeren metabolischen Trägheit der Lungenskleroproteine schwieriger sein wird als z. B. in der Leber; 2. daß es wahrscheinlich schwierig sein wird, aus den üblichen Komponenten der Diät eine derartige Diät zusammenzustellen, welche die Schwielenbildung bei der Silikose ausgesprochener hemmen würde.

Da in dieser Richtung eingestellte Arbeiten vor allem praktische Ziele verfolgen, kommt auch die Untersuchung des Einflusses verschiedener Hormone bei der Fibroplasie nicht in Frage.

Unserer Meinung nach stehen uns ungefähr 3 Typen fibrosehemmender Substanzen zur Verfügung:

1. Die von Jäger vorgeschlagenen Schutzstoffe, mittels derer bereits mehrere Forscher (persönlichen Mitteilungen zufolge) gewisse positive Ergebnisse erzielt haben (Jäger, Müller[1], Klosterkötter). Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen ist unbekannt.

2. Für ebenso interessant halten wir die zahlreichen Arbeiten von Fazekas über den Einfluß einer ketogenen Diät auf verschiedene Entzündungsformen u. ä.

3. Endlich kommen Substanzen in Betracht, welche die Aktivität von Fibroplasten bzw. ihres enzymatischen Systemes, welches an der Bildung faseriger Silikoseproteine teilnimmt, spezifisch hemmen.

Zusammenfassung

Der Einfluß einer proteinarmen (6,3 Kal.-%) sowie fettreichen Diät (43,1 Kal.-%) ebenso wie derjenige der Unterernährung, auf die Menge von Skleroproteinen in Rattenlungen und -lebern bei experimenteller Silikose (hervorgerufen durch einmalige intratracheale Injektion von 50 mg bzw. 25 mg SiO_2, Teilchengröße kleiner als 2 μ) wurde untersucht. Die Skleroproteine wurden sowohl gravimetrisch nach Lowry, als auch mittels Hydroxyprolin bestimmt.

Es wurde festgestellt, daß beide angeführten Diäten die Vermehrung der Skleroproteine in der silikotischen Lunge bedeutend beschleunigen. Die Frage der Empfehlung einer fettreichen Diät an von Silikose bedrohte Bergleute wird diskutiert.

Bei Ratten, die 2 Monate lang unterernährt wurden, vermehren sich die Lungenskleroproteine ebenso schnell, wie bei Ratten mit normaler Larsenscher Diät.

Die unterschiedliche metabolische Aktivität der Skleroproteine der Lunge sowie der Leber wurde erwiesen.

Die Möglichkeiten der Beeinflussung der Schwielenbildung durch Diät bei den Bedingungen der pathologischen sowie der physiologischen Fibroplasie werden erörtert.

Literatur.

Chvapil, M.: Studien über Fibroplasie. IV. Skleroproteine der Lunge, Leber, Niere sowie des Herzmuskels während der Ontogenese von Ratten. Čsl. fysiol.

[1] Jäger, R., u. J. Müller: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Silikose aus dem Sonderband „Grundfragen der Silikoseforschung" der Beiträge zur Silikoseforschung, **1956**, 105.

(im Druck, in englischer Sprache). — Studie o fibroplasii. V. Biochemické sledováni vaziva v plicích krys normálních a krys s experimentální silikosou, Prac. lék. **8**, 250 (1956). — Chvapil, M., u. Z. Hrůza: Studie o fibroplasii. VI. Vliv podvýživy a diet s ruzným obsahem bílkovin na množstvi orgánových skleroproteinu u krys za podmínek fysiologické fibroplasie. Čsl. fysiol. **1957**. — Chvapil, M, u. R. Zahradník: Nitrosamine sekundärer Amine. II. Mitt. Eine polarographische Methode zur Bestimmung von Prolin und Hydroxyprolin in Proteinhydrolysaten. Z. physiol. Chem. (im Druck). — Fazekas, J.: Gewichtszunahme (Fettansatz) bei Menschen infolge Ammoniumchloridbehandlung. Endokrinologie **32**, 289 (1955). — Wirkung von Ammoniumchloridbehandlung auf das Neuroendokrinsystem mit besonderer Berücksichtigung des chronischen Kopfschmerzes. Endokrinologie **33**, 194 (1956). — Fienberg, J.: Necrotizing granulomatosis and angiitis of the lungs and its relationship to chronic pneumonitis of the cholesterol type. Amer. J. Path. **29**, 9 (1953). — Findlay, Ch. W., and E. L. Howes: The combined effect of cortisone and partial protein depletion on wound healing. New England J. Med. **246**, 597 (1952). — Harkness, R. D., M. L. Harkness and James: Effect of protein-free diet on total body collagen. J. of Physiol. **128**, 15 P (1955). — Harrison, C. V., E. J. King u. a.: The effect of cortisone on experimental silicosis. Brit. J. Industr. Med. **9**, 165 (1952). — Hrůba, O.: Výživa horníků. Výživa lidu **6**, 136 (1951). — Kadlec, K.: Výživa pracujících choržených silikcsou. Výživa lidu **6**, 135 (1951). — Kadlec, K., u. Z. Vokáč: Vztah silikosy k tukům v potravě. Vorgetragen im technischen Ärzteverein (Spolek lékařů českých) in Brno, am 14. Juni 1949. — Ligthfoot, L. H., and T. B. Coolidge: The distribution of collagen in the guinea pig. J. of Biol. Chem. **176**, 477 (1948). — Lowry, O. H., D. R. Gilligan and E. M. Katerski: The determination of collagen and elastin in tissues, J. of Biol. Chem. **139**, 795 (1941). — Magarey, D. R., and J. Gonghi: The effect of cortisone on the reaction to quartz. Brit. J. Exper. Path. **33**, 76 (1952). — Marenghi, B., and L. Rota: Effect of cortisone on exptl. silicosis in rats. Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. **9**, 315 (1954). — Marha, K.: Specifická polarografická reakce serumalbumin, Im Druck. — Zu einigen Fragen der Pathogenese der Silikose, Zbl. Arbeitsmed. (im Druck). — Morrione, T. G.: Regression of scar tissue. Trans. II. Connective tissue Congr. 1951. — Factors influencing collagen content in experimental cirrhosis. Amer. J. Path. **25**, 273 (1949). — Neuman, R. E.: Amino acid composition of gelatins and elastins from different sources. Arch. of Biochem. **24**, 289 (1949). — Neuman, R. E., and M. A. Logan: The determination of collagen and elastin in tissues. J. of Biol. Chem. **186**, 549 (1950). — Perez-Tamayo, R., and M. Ihnen: The effect of methionine in experimental wound healing. Amer. J. Path. **29**, 233 (1953). — Pernis, B., e M. Battigelli: L'adsorbimento delle sieroproteine alla superficie della silice. Med. Lav. **46**, 1 (1955). — Policard, A., Collet et Giltaire-Ralyte: Étude au microscope électronique des premiers stades de la fibrosa dans le granulome silicotique C. r. Acad. Sci. Paris **239**, 1449 (1954). — Policard, A., and E. Tuchmann-Duplessis: Action of cortisone acetate on experimental granuloma in the rat. C. r. Soc. Biol. Paris **146**, 1535 (1952). — Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. **9**, 1, 83 (1954). — Raule, A., L. Pecchiai e R. Grisler: Action of testosterone in animals experimentally infected with Koch bacillus. Med. Lav. **44**, 475 (1953). — Schiller, E.: The influence of hormones on the development of silicotic modules produced by intraperitoneal injection of quarts. Brit. J. Industr. Med. **10**, 1 (1953). — Sobel, H., and J. Marmorston: The effect of cortisone on the collagen and hexosamine content of the skin and femurs of one year old rats. Endocrinology **55**, 21 (1954). — Steinberg, B., and R. A. Martin: Absorption of scar tissue in

exptl. nodular cirrhosis of the liver. Arch. of Path. **41**, 1—10 (1946). — Taylor, H. E.: The role of mucopolysaccharides in the pathogenesis of intimal fibrosis and atherosclerosis of the human aorta. Amer. J. Path. **29**, 1, 871 (1953). — Ungar, H.: The absorption of collagen in the liver. II. Observations on the Absorption of Implanted surgical gut under various dietary conditions. Amer. J. Path. **29**, 973 (1953). — Vyskočil, J.: Effect of ACTH, Insulin, combinations of these and of salicyl od the development of silicotic granuloma in rabits. Prac. lék. **8**, 245, engl. Zus.fass. (1956). — Wierbicki, E., and F. E. Deatherage: Hydroxyproline as an index of connective tissue in muscle. Agricult. Food Chem. **2**, 878 (1954). — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Stauffen-Verlag 1954.

Dr. med. Miloš Chvapil, Prag II, Karlovo nám. 33.
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten
(Ústav hygieny práce a chorob z povolání).

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 391—398 (1957)

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes
(Leiter: Prof. Dr. Symanski)

Beitrag zum berufsbedingten metastasierenden Röntgen-Carcinom

Von

H. Zobel, Saarbrücken

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Januar 1957)

Im Laufe der vergangenen 5 Jahrzehnte sind zahlreiche Veröffentlichungen zum Thema der beruflich verursachten Hautschädigungen einschließlich deren carcinomatöser Entartung durch Röntgenstrahlen erschienen. Gleichwohl bestehen aber auch heute noch hinsichtlich der Häufigkeit der Metastasierung des Röntgencarcinoms unterschiedliche Auffassungen.

Will man zu einer weiteren Abklärung der Häufigkeit und Art der Metastasierung des Röntgencarcinoms gelangen, dann wird dies nur möglich sein, wenn auch entsprechende Einzelbeobachtungen mitgeteilt werden. Diesem Zweck soll auch unser nachsehend geschilderter kasuistischer Beitrag dienen, der zugleich kurz auf die Entwicklung der medizinischen Röntgentechnik eingeht, weil sie verständlich macht, aus welchen Gründen diese Erkrankungen immer seltener werden.

Daß eine *akute* Schädigung durch Röntgenstrahlen entweder am Ort der Einwirkung ein Hauterythem hervorruft bzw. mehr oder weniger typische Veränderungen in der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutbildes bewirkt, ist eine durchaus bekannte Feststellung. Die *chronische* Schädigung durch Röntgenstrahlen setzt jedoch eine entsprechend langdauernde Exposition voraus. Sie kann auch dann erst in Erscheinung treten, wenn die Exposition bereits Jahre oder Jahrzehnte aufgehört hat. Über einen Fall letzterer Art, der 24 Jahre nach Aufhören der Exposition zu einem Hautcarcinom führte, haben kürzlich Hammer, Hiller und Jakob berichtet.

„Der Betriebsleiter eines technischen Röntgenlabors prüfte von 1900—1906 Röntgenröhren, indem er seine linke Hand in den Strahlengang brachte. 24 Jahre später (1930), von der linken äußeren Handkante ausgehend, entstand ein Carcinom, das im Laufe der Jahre metastasierte und zwar traten multiple Hautcarcinome auf. Noch 1951 normales Blutbild". Über Therapie und weiteren Verlauf ist nichts erwähnt.

Abgesehen von einer großen Ähnlichkeit bezüglich der Arbeitsvorgeschichte ist der im folgenden geschilderte Fall auch deshalb von Interesse, weil er im Rahmen der Vorgeschichte einen Überblick über die

Entwicklung der medizinischen Röntgentechnik von ihren ersten Anfängen an vermittelt.

Mitteilung des von mir beobachteten Erkrankungsfalles

Technische Vorbemerkungen: Das Krankenhaus in X beschaffte sich schon bald nach der Entdeckung der ionisierenden Kathodenstrahlen durch Röntgen (1895), deren Wert für die medizinische Diagnostik rasch erkannt und entsprechend ausgewertet wurde, eine Röntgenanlage (1898). Da naturgemäß vor allem über chronische Schädigungen durch Röntgenstrahlen um jene Zeit noch nichts bekannt war, dachte niemand daran, irgendwelche besonderen Schutzvorkehrungen zu treffen. Der frühere Krankenwärter F. wurde seit diesem Zeitpunkt (er war um jene Zeit, d. h. 1898, 24 Jahre alt) als Röntgenassistent beschäftigt. Anfangs wurden nur vormittags Aufnahmen angefertigt, seit 1906 jedoch auch nachmittags. Zunächst dienten von 1898—1924 Funkeninduktoren mit 15, später mit 30 cm Schlagweite und Ionenröhren der Erzeugung von Röntgenstrahlen. Es war im Anfang durchaus üblich, zur Beurteilung der Strahlenhärte das Durchleuchtungsbild der Finger heranzuziehen und zwar hatte F. selbst hierzu meist seine linke Hand benutzt, besonders häufig aber den Kleinfinger. Der ganze Vorgang dürfte durchaus so gewesen sein, wie er noch in dem im Jahre 1923 erschienenen Buch „Die Physik" I. Bd. von Graetz auf Seite 511 illustriert dargestellt ist, unter Hinweis, daß es sich hierbei um die „Anstellung des berühmt gewordenen Versuches die Durchleuchtung des Körpers mit Röntgenstrahlen", handele.

F. war bis zu seiner Pensionierung im Alter von 59 Jahren — die im Jahre 1933 erfolgte — stets in der Röntgenabteilung beschäftigt. Außerdem hat er zusätzlich noch von 1906—1914 Röntgenbestrahlungen durchgeführt.

Etwa ab 1905 wurde erstmalig eine Bleischürze getragen; vorher fanden keinerlei Schutzmaßnahmen statt und die Röntgenröhren waren bekanntlich nicht strahlensicher. 1924 wurde die erste Elektronenröhre in Betrieb genommen, so daß die laufende Härteprüfung der Röhren in Wegfall kommen konnte. In dem betreffenden Krankenhaus wurden seit 1924 Coolidgeröhren verwendet; als Hochspannungserzeuger diente ein Heliopanapparat mit mechanischem Gleichrichter und ab 1933, also dem Jahre, da F. pensioniert wurde, wurde ein 4-Ventil-Röhren-Gleichrichtergerät mit hochspannungs- und strahlensicheren Röntgenröhren verwendet.

Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß F. zumindest in der Zeit von 1898—1924, also etwa *26 Jahre lang*, nicht nur an dem *zur Prüfung benutzten linken Kleinfinger*, sondern *auch an den übrigen Körperpartien* einer nicht unerheblichen Strahlendosis *ausgesetzt* war.

Zur Krankheitsgeschichte ist folgendes zu bemerken: Schon im Jahre *1910* soll *am linken Kleinfinger* ein kleineres „*Geschwür*" aufgetreten sein. Hautveränderungen haben sich dann über der ganzen Streckseite des Kleinfingers ausgebreitet in Form eines „chronischen Ekzems". Nach Angabe eines Hautfacharztes im Jahre 1944 waren etwa 10 Jahre zuvor ekzematöse Veränderungen der Haut mit zentraler Atrophie aufgetreten und es haben sich späterhin in der atrophierten Haut kleine, schlecht heilende Ulcera eingestellt.

F. selbst wurde auch in der eigenen Röntgenabteilung in der Zeit von August bis November 1935 in 10 Sitzungen mit Röntgenstrahlen therapeutisch behandelt und zwar hat er nach ziemlich genauer Schätzung

insgesamt 1225 r erhalten. Danach waren die Hautveränderungen nach Angabe des Kranken abgeheilt. *1937* sollen neuerlich Hautveränderungen am linken Kleinfinger aufgetreten sein, die den *Eindruck einer bösartigen Geschwulst* gemacht haben; deswegen erneut eine Röntgenstrahlenserie von 1980 r in der Zeit von Juli bis August 1938, allerdings ohne Erfolg. Bei einer stationären Behandlung im *Mai 1942* gab F. selbst an, daß er seit *etwa 30 Jahren* (d. h. seit etwa 1912) ein *Ekzem am linken Kleinfinger* hatte, das zeitweilig genäßt und ab und zu auch mal geblutet hätte. In letzter Zeit hatte er häufiger Schmerzen am Kleinfinger. Im Mai 1942 erfolgte deshalb *Exartikulation des linken Kleinfingers im Grundgelenk*. Der histologische Befund ergab ein *Plattenepithel-Carcinom*. Die Wundheilung erfolgte nicht per primam.

Im Januar 1943 ließ F. durch eine Rechtsberatungsstelle bei der zuständigen Berufsgenossenschaft die Erkrankung als Berufskrankheit melden, zu gleicher Zeit erfolgte auch eine entsprechende Arzt- und Unternehmeranzeige. Daraufhin erfolgte Begutachtung durch den Hautfacharzt Prof. Y im Juli 1943, der zu dem Schluß kam, daß die Möglichkeit zugegeben werden müsse, daß das Carcinom auf der Basis einer Röntgenschädigung entstanden ist. Der Staatliche Gewerbearzt hielt das Vorliegen einer entschädigungspflichtigen Berufskrankheit nach Ziff. 12 der Liste der 4. Berufskrankheitenverordnung für gegeben. Die Berufsgenossenschaft setzte in dem F. erteilten Bescheid fest, daß aus Anlaß der im Jahre 1910 aufgetretenen Berufskrankheit vom 1. 5. 1942 an, nämlich dem Tage des Beginns der erneuten Erwerbsunfähigkeit, zunächst vorübergehend die Vollrente bewilligt wurde und ab 16. 8. 1942 eine Teilrente in Höhe von 20%.

Nach Kriegsende wurde F. nochmals am 19. 6. 1946 nachuntersucht und hierbei eine berufskrankheitsbedingte Minderung der Erwerbsfähigkeit von 10% unterstellt. Daraufhin wurde F. ab 1. 10. 1946 keine Rente mehr gewährt.

Der gleiche Arzt, der die Meldung vorgenommen hatte, erstattete jedoch am 22. 10. 1949 einen Verschlimmerungsantrag, weil sich F. am *10. 9. 1949* erneut in stationäre Behandlung begeben mußte. Es fand sich jetzt eine *harte Drüsengeschwulst in der linken Achselhöhle* von über Faustgröße. Da F. bereits 75 Jahre alt war und außerdem neben einer erheblichen Schlagaderverkalkung mit Bluthochdruck auch schon einen Schlaganfall hinter sich hatte, wurde lediglich eine Probeexcision der Geschwulst vorgenommen, deren histologischer Befund ein verhornendes *Plattenepithel-Carcinom* ergab. Es erfolgte weitere therapeutische Röntgenbestrahlung der Achselhöhlengeschwulst und auch diese Erkrankung wurde als Folge der als Berufskrankheit bestehenden Röntgenschädigung anerkannt. Ein neuerliches ärztliches Gutachten vom *März 1950* ergab außer der hühnereigroßen, harten, der Unterlage fest aufsitzenden Geschwulst in der Achselhöhle, deren Haut bereits eine mäßige Röntgenschädigung aufwies, eine Schwellung des gesamten linken Armes. Gleichzeitig fanden sich aber auf einem Lungenfilm in beiden Lungenfeldern, besonders dicht um den linken Lungenwurzelbezirk, eine Anzahl zarter ziemlich scharf begrenzter, ovaler Trübungen, die Bohnengröße nicht

überschritten. Die Deutung erfolgte als *multiple Lungenmetastasen* und *mediastinale Metastasen* (s. Abb. 1). Die Abb. 2 hingegen läßt erkennen, daß $^1/_2$ Jahr davor die Lunge noch frei von Metastasen war. Es bestand auch Verdacht auf Metastasen im Bereich des Harntraktes, da Anfang Januar 1950 eine schwere Harnblutung aufgetreten war. Ein erneuter Rentenbescheid wurde nicht mehr erteilt, weil F. am 4. 5. 1950, also im Alter von $75^1/_2$ Jahren, verstorben ist.

Abb. 1. Röntgenbild vom 21. 3. 1950. Multiple Lungenmetastasen und mediastinale Metastasen bei einem Röntgenstrahlencarcinom

Abb. 2. Röntgenbild vom 12. 9. 49 ist noch frei von Metastasen

Der Obduktionsbefund (Prof. Dr. Rotter, Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes) ist kurz folgender: Überfaustgroße Metastase in der linken Achselhöhle. Zahlreiche bei kirschgroße knotige Metastasen in beiden Lungen, Metastasen in den cervicalen, tracheobronchialen, mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten. Zwerchfell-Carcinose links. Einzelne parostale Rippenmetastasen, zahlreiche submuköse Metastasen in Magen und Darm mit größeren Blutungen in Magen und Darm. Subepikardiale und subendokardiale Metastasen. Weitere Metastasen in Schilddrüse, Pankreas, Milz, Nieren und linker Nebenniere. Anderweitig bedingte Veränderungen fanden sich in Form einer mäßig starken Arteriosklerose der Aorta, einer starken Sklerose der Hirnbasisgefäße und einzelnen kleinen Erweichungsherden in den Stammganglien des Gehirns und einer Ulcusnarbe am Pylorus.

Auch der Pathologe hatte keinen Zweifel, daß die zahlreichen im Organismus des F. bestehenden Krebsknoten ihren Ausgang genommen haben von dem Krebs des linken Kleinfingers, da eine Tumorgeschwulst von gleichem gewebli chen Aufbau zunächst in dem Lymphabflußgebiet der linken Hand, nämlich in den Lymphknoten der linken Achselhöhle aufgetreten war.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch die versicherungsmedizinische und versicherungsrechtliche Beurteilung in gleichem Sinne erfolgte, d. h., der Tod wurde ursächlich als Folge einer nach Ziff. 12 der 4. Verordnung zu entschädigenden Berufskrankheit angesprochen.

Das *Röntgencarcinom* ist der *Endzustand einer chronischen Röntgenschädigung*, im Sinne eines Kumulationsschadens (Vieten). Dieser Autor spricht *dann* von einem *reinen* Röntgenschaden, wenn dieser nur durch die Einwirkung von Röntgenstrahlen entstanden ist, ohne zusätzliche endogene oder exogene Noxe. Die Beurteilung einer eventuell bestehenden endogenen Noxe ist allerdings oftmals recht schwierig. Man wird aber als solche kaum individuell bedingte Empfindlichkeitsunterschiede gegenüber Röntgenstrahlen ansehen dürfen, die sicher bestehen, denn schließlich gibt es Dosen — wie K. H. Bauer bereits 1937 in seinen Ausführungen über den Röntgenberufskrebs erwähnte — die bei Jedem und auch in jedem Alter Krebse entstehen lassen. K. H. Bauer hat weiterhin herausgestellt, daß die Entwicklung des Röntgencarcinoms nie auf gesunder Haut erfolgt, sondern stets auf dem Boden der wohl charakterisierten Röntgen-Präkanzerose. Daß das Röntgencarcinom in der Regel nicht etwa aus einem Röntgenulcus hervorgeht, sondern seinen Ausgang nimmt von einer warzenartigen Proliferation auf straff atrophischer röntgengeschädigter Haut, wurde in jüngster Zeit erneut von Gottron (1954) betont. Selbstverständlich können auch Röntgenulcera carcinomatös entarten und recht häufig zeigt das Röntgenhautcarcinom eine Neigung zur Ulceration. Histologisch ist das Röntgencarcinom ein Plattenepithelkrebs, welcher infiltratives Wachstum zeigt und Hornperlen im Stratum corneum erkennen läßt. Die Metastasierung erfolgt ausschließlich auf dem Lymphwege, wie schon lange bekannt ist (Flaskamp, Taeger).

Wie eingangs schon erwähnt, bestehen nun allerdings bezüglich der *Frage der Metastasierung* und Metastasierungsbereitschaft *beim Röntgencarcinom* keine einheitlichen Auffassungen. So berichtet Koelsch (1935), daß beim röntgenstrahlenbedingten Carcinom Metastasen relativ selten seien. Auch Bering und Zitzke (1935) bezeichnen das schon ausgebildete Röntgencarcinom im allgemeinen als „relativ benignes" Carcinom. Desgleichen schreibt Khaum (1947), daß Metastasen relativ selten seien, und auch noch Schubert und Höhne (1954) sind der Ansicht, daß bei dem fast immer ulcerierenden Röntgenkrebs nur eine geringe Neigung zur Metastasierung bestehe. Wenn auch Hesse (1911) den Eindruck hatte, daß sich das Röntgencarcinom bezüglich Metastasierung günstiger als andere Krebsarten zu stellen scheine, so konnte er immerhin bereits in 26% seiner Fälle Metastasen nachweisen. Baader (1) erwähnte jedoch schon 1937, daß der Röntgenkrebs zur Metastasenbildung in allen inneren Organen neige. Auch in der neusten Auflage seiner Monographie über Gewerbekrankheiten finden wir diese Feststellung (2). Ähnliche Erfahrungen hat wohl auch Holstein gemacht, der dem Röntgencarcinom die Neigung zu Tochtergeschwülsten in anderen Körperpartien zuschreibt. Dies trifft für den von uns geschilderten Fall auch zu.

Bedingt verwendbare Hinweise zur Metastasierungshäufigkeit der bösartigen Tumoren im allgemeinen und im besonderen von solchen der Haut und Körperöffnungen ergeben sich aus den Zahlen von Walther (1948), die an Hand von 3237 Autopsien gewonnen wurden. Demnach bewirkten ungefähr 20% aller bösartigen Tumoren Lungenmetastasen, und hinwiederum sind von den Metastasen 30% in der Lunge lokalisiert gewesen. Bezogen jedoch auf Tumoren vom Cava-Typus[1] allein, ergaben sich in 39% Lungenmetastasen. Die Übersicht über

[1] Die Charakteristica desselben bestehen darin, daß Zellverbände über das Lymph- und Blutgefäßsystem aus dem Gebiet der V. cava sup. u. inf. in die Capillaren des kleinen Kreislaufs gelangen. Die Primärgeschwulst liegt außerhalb des Darms, eventuell auch in der Leber selbst, nicht jedoch in der Lunge selbst.

die bösartigen Primärgeschwülste an der Haut und den Körperöffnungen ergab in 38% einen Nachweis von Lungenmetastasen. Gewiß kann man diese Zahlen nicht speziell auf das berufsbedingte Röntgenhautcarcinom übertragen. Vor allen Dingen wird man nach sonstigen bemerkenswerten Momenten suchen müssen. Unseres Erachtens ist die Interpretation, wie sie Gottron gibt, der Schlüssel für die oben zum Ausdruck gebrachten unterschiedlichen Auffassungen und Erfahrungen. Bezüglich Metastasierungsbereitschaft eines Hautcarcinoms schenkt er nämlich dem Mutterboden eine besondere Beachtung und stellt fest, daß im Zustand der Präkanzerose eine mangelnde Lymphdurchströmung infolge einer straff atrophischen Haut die Metastasenbildung einenge. Dies dürfte allerdings nur für einen im übrigen gesunden Organismus Geltung haben, denn in krankheits- und altersbedingten Schwächezuständen wird man gegebenenfalls einen fördernden Faktor für die Ausbreitung von Metastasen sehen dürfen. Diese Deutung wäre eine brauchbare Erklärung für die von den verschiedenen genannten Autoren gemachten unterschiedlichen Beobachtungen.

Eine lange *Latenzzeit* zwischen Exposition und Auftreten des Röntgencarcinoms ist die Regel. Bestimmende Faktoren neben der schon erwähnten individuellen Disposition sind Alter, Hautzustand und Dosis sowie Qualität der aufgenommenen Strahlenmenge. Die Zeitspanne bewegt sich zwischen einigen Jahren und 2—3 Jahrzehnten; die ersten Fälle von berufsbedingtem Röntgencarcinom wurden 1902 von Frieben (zit. bei Koelsch u. a.) erwähnt. Nach Flaskamp ist die Prognose des berufsbedingten Röntgencarcinoms nur bedingt günstig, aber nicht absolut infaust. Wie auch in unserem Fall, pflegt durchweg die Zeit zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem Exitus relativ kurz zu sein. Die Mortalität des Berufsröntgenkrebses beträgt nach Rowntree, Coenen und Porter 23—25% (zit. bei Hesse).

Therapeutisch wird immer wieder die chirurgische Behandlung, die Röntgenbestrahlung bzw. die Kombination von beiden empfohlen, mit dem Hinweis, daß die Operation radikal sein müsse. Die Frage, inwieweit die zusätzliche therapeutische Röntgenbestrahlung nicht eine weitere schädigende Noxe darstellt, wird man offen lassen müssen. Eine gewisse Berechtigung zur Durchführung therapeutischer Röntgenbestrahlung ergibt sich durch die von Gottron erwähnte Tatsache, daß bereits schon im Zustand der Präkanzerose ein verengtes Lymphabflußgebiet vorliegt.

In jüngster Zeit haben auch Beutel und Skopal (1955) über „Beobachtungen beim Röntgenkrebs" berichtet. Bei allen ihren Fällen handelt es sich aber um Carcinome nach therapeutischer Strahlenanwendung. Interessant ist jedoch, daß in einem der obduzierten Fälle sich auch eine umschriebene Carcinose der Lunge an der Oberfläche des linken Unterlappens fand. In ihrer Zusammenfassung bemerken auch diese Autoren unter anderem, daß Krebsentstehung auf gesunder Haut infolge Röntgenstrahlenanwendung außerordentlich selten ist und nach der bisherigen Anschauung ein relativ langes Intervall zur Entstehung notwendig sei.

Da unseres Wissens derartige Fälle, wie der von uns beschriebene, bisher nur vereinzelt beobachtet und veröffentlicht wurden, haben wir ihn unter Berücksichtigung der arbeitstechnischen Gegebenheiten in der ersten Zeit der medizinischen Röntgen-Ära dargestellt, unter gleichzeitiger Würdigung der versicherungsmedizinischen Beurteilung.

Gewiß hat auch Carrié einerseits recht mit seinem Hinweis, daß infolge der Vorschriften für die Anwendung von Röntgenstrahlen, welche bei Bedarf fortgesetzt ergänzt werden, heute praktisch beruflich bedingte

Röntgenschädigungen der Haut nicht mehr vorkommen bzw. vorzukommen brauchen. Andererseits aber sollen wir nicht vergessen die nicht ganz wenigen, tragischen Fälle der Röntgenpioniere unter den Ärzten, bei ärztlichem Hilfspersonal sowie bei mit Röntgenstrahlen arbeitenden Ingenieuren und Technikern, die infolge derartiger Berufsleiden frühzeitig ihre Arbeit einstellen mußten und schließlich sogar daran starben. Aus unseren Ausführungen ergibt sich unter anderem, daß wir bei der unter Umständen sehr langen Latenzzeit auch heute noch dann und wann mit solchen Schädigungen rechnen müssen. Andererseits jedoch finden heute in immer stärker zunehmendem Maße radioaktivè Isotopen nicht nur in der Medizin, sondern auch in Industrie und Technik Verwendung, allerdings unter Vorsichtsmaßnahmen, die wir zumindest heute als ausreichend ansehen. Es bleibt aber abzuwarten, ob nicht vielleicht auch hier nach Jahrzehnten Schädigungen im Sinne des Röntgencarcinoms auftreten.

Zusammenfassung

Ein langjähriger Röntgenassistent benutzte in Unkenntnis der Schädigungsmöglichkeit von Röntgenstrahlen in den ersten Jahren der medizinischen Röntgendiagnostik seinen linken Kleinfinger als Indicator für die Strahlenqualität. Es kam schon nach etwa 12 Jahren zu Hautveränderungen, die rückläufig betrachtet, als präkanzeröses Stadium angesprochen werden können. Da eine Röntgentherapie erfolglos war, wurde eine Amputation des Kleinfingers, 32 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten von Hautveränderungen, vorgenommen. Histologisch: Plattenepithel-Carcinom. Im weiteren Verlauf Metastasierung in die Achselhöhle und schließlich multiple Metastasen in zahlreichen Organen unter anderem in der Lunge, wodurch der Tod eintrat. Anerkennung der Erkrankung zu Lebzeiten als Berufskrankheit, desgleichen wurde der Tod als Folge der Berufskrankheit anerkannt.

Es wird auf die unterschiedlichen Angaben von verschiedenen Autoren bezüglich Metastasierungshäufigkeit des Röntgencarcinoms eingegangen und versucht, eine Deutung der unterschiedlichen Beobachgen zu geben.

Literatur

Baader, E. W.: (1) In Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Krebskrankheiten. Leipzig: S. Hirzel. 1937. — (2) Gewerbekrankheiten, 4. Aufl., München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1954. — Bauer, K. H.: Verh. dtsch. path. Ges. (30. Tagg. Jena) **1937**, 242—244. — Bering, Fr., u. E. Zitzke: Berufliche Hautkrankheiten. Leipzig: Leopold Voß 1935. — Beutel, A., u. F. Skopal: Beobachtungen beim Röntgen-Krebs, Strahlenther. **98**, 570—575 (1955). — Carrié, C.: Praktischer Leitfaden der beruflichen Hautkrankheiten, Stuttgart: Georg Thieme 1951. — Flaskamp, W.: Über Röntgen-Schäden und Schäden durch radioaktive Substanzen (Sonderbd. Strahlenther. XII). Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg

1930. — Gottron, A. H.: Zur Klinik, Pathogenese und Prognose des Hautcarcinoms. Medizinische **1955**, 133—140. — Graetz, L.: Die Physik, 2. Aufl. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter & Co. 1923. — Hammer, G., J. Hiller, u. A. Jakob: Ein Beitrag zur Begutachtung des sogenannten chronischen Strahlenschadens. Strahlenther. **94**, 64—71 (1954). — Hesse, O.: Das Röntgen-Carcinom. Fortschr. Röntgenstr. **17**, 82—92 (1911). — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin, 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Khaum, A.: Der Berufskrebs. Krebsarzt (Wien) **1947**, H. 8, 361. — Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1935. — Müller, K.: In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. IV/4, S. 182—185. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — Schubert, G., u. G. Höhne: In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. VI/2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — Taeger, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Berlin: Springer 1941. — Vieten, H.: In Handbuch der gesamten Unfallheilkunde, 2. Aufl., Bd. I. Stuttgart: Ferdinand Enke 1955. — Walther, H. E.: Zit. bei K. Müller (s. oben).

Gewerbemedizinalrat Dr. H. Zobel, Saarbrücken 1, Malstatter Str. 17

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 15, S. 399—428 (1957)

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. A. Jores)

Früh- und Spätschäden der Blutbildung durch Benzol und seine Homologen*

Von
E. Appuhn und H. Goldeck, Hamburg

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. August 1956)

Die zunehmende Industrialisierung seit Ende des vorigen Jahrhunderts hat zu einem vermehrten Verbrauch des Benzols und seiner Homologen geführt. Dadurch gewinnt eine toxische Schädigung des Menschen durch diese Verbindungen, die bei der Herstellung und Verwendung des Benzols beschäftigt sind, an Bedeutung.

Hier steht im Vordergrund die Benzolgewinnung bei der Erdölaufarbeitung und in den Gaswerken, bei der Herstellung von Mischprodukten aus Benzin und Benzol und seinen Homologen und die Verwendung als Lösungsmittel in verschiedenen Industriezweigen z. B. im Tiefdruck, bei der Gummiherstellung und in der gummiverarbeitenden Industrie, bei der Herstellung von Farben und Lacken, bei Filzindustrie und bei der chemischen Industrie. Seit Bekanntwerden der Vergiftungsmöglichkeiten und der Vergiftungssymptomatik sind zahlreiche Publikationen erschienen, die sich nicht nur mit den klinischen Erscheinungen des organischen Lösungsmittelschadens, sondern auch eingehend mit gewerbehygienischen, tierexperimentellen und chemischen Untersuchungen befassen. Es sind eine Anzahl von Reihenuntersuchungen bekannt geworden, die Hinweise auf die Gefährdung der beschäftigten Arbeiter gaben. Daraus folgten die in den einzelnen Ländern unterschiedlich gehandhabten gewerbehygienischen Vorschriften und prophylaktischen Maßnahmen und die Anerkennung des Benzolschadens als Berufskrankheit.

Es soll an dieser Stelle nicht die Frage erörtert werden, welche Benzolkonzentrationen zur Auslösung einer akuten Intoxikation erforderlich sind, noch auf die chemischen Gesichtspunkte hingewiesen werden, die bei der chronischen Benzolintoxikation zu berücksichtigen sind; auch sei hier nicht der Benzolnachweis in Körperflüssigkeiten und Organen diskutiert. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die eingehenden Darstellungen von Baader, Borbely, Taeger und Teleky hinweisen mit ausführlicher Berücksichtigung der Literatur.

* Herrn Professor J. Jacobi zum 60. Geburtstage gewidmet.

Es war vielmehr unsere Absicht, in dieser Mitteilung die Besonderheiten der hämatologischen Befunde bei ausgeprägter Schädigung des blutbildenden Systems nach Exposition zu Benzol und seinen Homologen aufzuzeigen, die wir beobachten konnten und gleichzeitig auf die Ergebnisse der Reihenuntersuchung eines Tiefdruckbetriebes hinzuweisen.

Diese Erfahrungen veranlaßten uns, diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung von *Früh- und Spätschäden am blutbildenden System* ausführlicher darzustellen, zumal auch zur Beurteilung von *Restschäden* nach Knochenmarkaplasie eine besonders eingehende Untersuchung erforderlich ist.

Bei der Intoxikation mit Benzol und seinen Homologen ist eine Trennung zwischen *akuter* und *chronischer* Erkrankung zu machen. Die akute Inhalations-Benzolvergiftung zeichnet sich durch einen rasch eintretenden narkotischen Zustand und Bewußtlosigkeit aus, die zum Tode führen kann, dagegen ist die chronische Vergiftung überwiegend eine Erkrankung des blutbildenden Systems. Welche Konzentrationen an Benzoldämpfen erforderlich sind, und welche Zeitspanne bis zur Schädigung des Knochenmarkes verstreicht, läßt sich nicht voraussagen. Eine *individuelle Disposition* scheint bei der Auslösung einer chronischen Benzolschädigung ausschlaggebend zu sein. Auch sind die Fraktionen der verwandten Lösungsmittelgemische häufig nicht exakt deklariert, sie mögen innerhalb der einzelnen Betriebe im Laufe der Zeit wechseln. Die toxische Wirkung des Benzols wird als größer angesehen als die seiner Homologen, eine Beurteilung ist erschwert bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen. Nach Möglichkeit sollte Benzol durch Xylol oder Toluol ersetzt werden.

Das *klinische Bild der chronischen Benzolvergiftung* ist sowohl in Einzelbeiträgen als auch in zusammenfassender Darstellung eingehend dargestellt und eine Fülle von Einzelbeobachtungen zusammengetragen worden. Es sei hier auf die neueren Arbeiten mit ausführlicher Literaturangabe von Baader, Moeschlin, Schildknecht, Teleky und Zeyer hingewiesen. Orientierend sei hervorgehoben, daß die ersten Symptome einer chronischen Benzolintoxikation schon am peripheren Blut erkannt werden können. Es handelt sich um den sog. „initialen Reizzustand", d. h. eine Vermehrung der Zellen vorwiegend im Bereich der roten Reihe, diese können bestehenbleiben oder sich zurückbilden. Schreitet die Schädigung fort, aus Gründen, die uns noch weitgehend unbekannt sind, da anscheinend Dauer und Intensität der Inhalation von benzolhaltigen Dämpfen nicht ausschlaggebend sind, kann neben der initialen Reizung bereits eine Verminderung der Zellwerte einzelner Systeme, besonders im Bereich der Granulo- und Thrombopoese zu beobachten sein. Auch sind quantitative Verschiebungen beschrieben worden, z. B. Lymphocytosen. Es resultiert das „bunte Bild" der beginnenden Frühschäden.

Die Beurteilung dieser Veränderungen ist im Rahmen von Reihenuntersuchungen in gewerbehygienischer Hinsicht bedeutsam und sollte Veranlassung zu einer sorgfältigen weiteren Überwachung sein, denn aus diesen initialen Veränderungen kann sich eine Teil- oder Ganzschädigung des blutbildenden Systems u. U. in kurzer Zeit entwickeln. Nach TELEKY u. a. treten meist in den ersten 2—7 Monaten bei Benzolexposition schwere Blutbildveränderungen auf, sie sind aber keineswegs konstant vorhanden. Es sind zahlreiche jahrzehntelange Benzolexpositionen bekannt geworden, ohne daß hämatologische Veränderungen beobachtet wurden, allerdings können Markschäden noch Jahre nach Beendigung der Exposition auftreten. Es ist also bei allen zur Beobachtung kommenden schweren Markaplasien eine eingehende Berufsanamnese zu erheben und eine mögliche toxische Schädigung zu erwägen.

Ob sich nun aus den oben angeführten *initialen* Schäden, der Reizphase und den Teilaplasien, eine *manifeste* Schädigung aller Blutelemente entwickelt und wie weit diese fortschreitet, läßt sich nicht voraussagen. Am ausgeprägtesten ist bei den *Panmyelopathien* meist die *Granulo- und Thrombopoese* betroffen. Dagegen tritt im Bereich der *Erythropoese* eine Depression der Werte zunächst nicht so augenfällig in Erscheinung und wird erst im fortgeschrittenen Stadium der Totalaplasie auch in den Markbefunden deutlich. Es ist aber darauf hingewiesen worden, daß eine Makrocytose und Hyperchromie relativ frühzeitig beobachtet werden kann (Literatur bei SCHILDKNECHT), und es ist auch ein eventueller Zusammenhang mit der perniciösen Anämie erörtert worden. Auf unsere Ergebnisse im Hinblick auf diese Frage wird weiter unten eingegangen.

Die schwere *Panmyelopathie* stellt immer eine ernste Erkrankung mit zweifelhafter Prognose dar. Sie kann innerhalb von Tagen zum Tode führen. Kommt es wieder zur Proliferation des Knochenmarkes, vergehen Wochen und Monate einer protrahierten Rekonvaleszenz. Inwieweit eine vollständige Wiederherstellung überhaupt möglich ist, möchten wir dahingestellt sein lassen. Bleibende Restschäden der Blutbildung, sei es an einzelnen Systemen, meist der Thrombo- und Granulopoese oder eine chronische Minderleistung aller Zellkomponenten, sind fast immer vorhanden und wir möchten annehmen, daß die Minderfunktion des Knochenmarkes bei Verfeinerung der Diagnostik sich noch in weit größerem Maßstabe nachweisen lassen wird, als es bei der heute üblichen quantitativen Beurteilung des peripheren Blutes möglich ist.

Hieraus ergibt sich wieder, wie schon bei den Frühschäden des blutbildenden Systems angeführt, die Notwendigkeit der gewerbehygienischen Überwachung und die Entfernung aus dem benzolgefährdenden Milieu und in weiterer Konsequenz die versicherungsrechtlichen Entschädigungsansprüche, da mit Arbeitsplatzwechsel auch meist ein Berufswechsel verknüpft sein wird, soweit eine Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit überhaupt wieder erreicht wird.

Neben den Frühschäden und den *manifesten Aplasien* nach Benzolexposition und ihren Folgezuständen ist noch eine weitere Gruppe von Erkrankungen bekannt geworden, die *Hämoblastosen*. Bei der oben angeführten Erkrankungsform ist die toxische Schädigung und damit Unfähigkeit zur Proliferation des Knochenmarkes in den Vordergrund gerückt worden. Bei den Hämoblastosen tritt nun ein neuer Gesichtspunkt auf, nämlich die Entstehung einer hyperplastischen Entartung auf Grund eines chronischen Reizes. Es sind in den letzten 10 Jahren mehrere Hämoblastosen beschrieben worden unterschiedlicher Morphologie, die mit Sicherheit auf eine chronische Einwirkung von Benzol und seinen Homologen zurückgeführt werden konnten. Es handelte sich um Lymphadenosen, Myelosen, aleukämische Leukosen und um Erythroleukosen. Literaturzusammenstellung und eigene Kasuistik bei Moeschlin, außerdem bei Schildknecht und Teleky.

I. Die hämatologische Reihenuntersuchung zur Früherkennung eines Benzolschadens

Im Hinblick auf die bereits oben ausgeführten Besonderheiten der initialen Blutbildungsschädigung durch Benzol und seine Homologen, der sog. Reizphase, besonders im Bereich der roten Werte mit und ohne begleitende Leuko- und Thrombocytenverminderung oder selten auch Vermehrung und einzelnen isolierten Verschiebungen der Leuko- und Thrombocytenzahlen, also der umschriebenen Teilschädigung einzelner Blutfaktoren als möglichen Vorläufern einer beginnenden Knochenmarkaplasie, haben wir 59 im Tiefdruck beschäftigte männliche (49) und weibliche (10) Arbeiter untersucht. Sie waren der Inhalation einer Lösungsmittelmischung ausgesetzt[1]. Neben dem peripheren Blutbild wurden der allgemeine körperliche Status und etwaige Erkrankungen berücksichtigt, um zu Blutbildveränderungen führende Leiden ausschließen zu können. Die Exposition schwankte zwischen 1 und 28 Jahren, sie war an den einzelnen Arbeitsplätzen nicht gleich intensiv. Das Lebensalter lag zwischen 18 und 45 Jahren. Alle Untersuchten waren klinisch erscheinungsfrei und hatten nach ihren Angaben auch früher keine Erkrankungen des blutbildenden Systems durchgemacht.

Zur Beurteilung der erhobenen Befunde legten wir folgende Normalwerte zugrunde:

Hb 14,5—17,0 g-%, Erythrocyten 4,5—5,0 Mill., Farbkoeffizient 29—33 $\gamma\gamma$ Retikulocyten 4—6‰, Leukocyten 6000—8000, Thrombocyten um 300000.

[1] Herrn Dr. Westphal, Staatl. Gewerbearzt der Freien und Hansestadt Hamburg, sind wir für die Übermittlung der Zusammensetzung des verwendeten Lösungsmittelgemisches zu besonderem Dank verpflichtet. Es handelte sich dabei um eine etwa 40—60%ige Benzolbeimengung.

Bei der differentiellen Auswertung: Eosinophile 2—3%, Basophile 0,5—1%, Stabkernige 3—5%, Segmentkernige 60—65%, Lymphocyten 25—30%, Monocyten 6—8%.

Es fand sich bei den 49 Männern 14mal eine Erhöhung der Leukocytenzahlen über die zugrunde gelegten Normalwerte bis zu 12800, dabei einmal eine Thrombocytenzahl von 180000. In 15 Fällen lagen die Leukocytenzahlen zwischen 6000—8000, hierbei war jedoch 13mal eine Thrombocytenverminderung auf Werte zwischen 130000—180000 zu beobachten. Außerdem waren in 20 Fällen die Leukocyten auf 4000 bis 5900 erniedrigt, dabei gleichzeitig in 15 Fällen eine Thrombocytenverminderung zwischen 68000 und 118000.

Bei den 10 Frauen lag einmal eine Leukocytenverminderung vor (4400), einmal eine Leukocytenvermehrung (9200), bei den restlichen 8 Fällen mit normalen Leukocytenwerten fand sich 3mal ein Thrombocytenwert zwischen 135000—170000. Die Reticulocytenwerte lagen bei allen Fällen mit 2—16‰ noch im Normbereich. Der Hämoglobingehalt betrug bei den Männern zwischen 12,5—17,0 g-% und bei den Frauen zwischen 11,5—15,0 g-%. Bei 3 Frauen fanden sich Hämoglobinwerte zwischen 11,5—12,2 g-%, dabei Erythrocytenzahlen zwischen 3,8—4,4 Mill.

Der Erythrocytendurchmesser (Halowert nach Bock) lag zwischen 7,1 μ bis 7,7 μ bei einem Farbkoeffizienten zwischen 27—34 $\gamma\gamma$.

Die differentielle Auswertung der Leukocyten zeigte keine wesentlich über den Normbereich hinausgehenden Schwankungen. Eosinophile maximal bis 7% (in 4 Fällen), Basophile maximal bis 4% (in 1 Fall), Stabkernige bis maximal 8% (in 1 Fall), Segmentkernige zwischen 38 und 79%, Lymphocyten zwischen 16 und 58%, Monocyten bis maximal 12% (in 3 Fällen).

Wir beurteilen die Ergebnisse einer peripheren Blutbilduntersuchung bei 59 im Tiefdruck beschäftigten, einem Lösungsmittel von Benzol und seinen Homologen exponierten Arbeitern, davon 49 Männer und 10 Frauen, dahingehend, daß sich in einer über den Zufallsbereich hinausgehenden Anzahl eine geringgradige Leukocytendepression, meist begleitet von einer ebenfalls geringfügigen Thrombocytenverminderung, beobachten ließ. Dagegen war der initiale Reizzustand, nämlich die Aktivierung der roten Werte nur in 13 Fällen bei den Männern zu beobachten. (Erythrocyten maximal bis 5,68 Mill. ohne gleichzeitige Leukocytenvermehrung.) Die differentielle Auswertung der Leukocyten ließ einheitliche Veränderungen vermissen, vor allem kam eine Lymphocytenvermehrung nicht zur Beobachtung, auch waren Verminderungen oder Vermehrungen eindeutiger Art der Eosinophilen und Basophilen nicht zu beobachten.

Bei einer Frau unter diesen untersuchten Arbeitern konnten 3 Jahre später die ersten Zeichen einer beginnenden Knochenmarkschädigung

beobachtet werden. Diese Patientin wird in der Kasuistik unter Nr. 7 aufgeführt.

Die Kranken mit einer Paraerythroblastose (Nr. 1) und einer tödlichen Aplasie (Nr. 2) waren in derselben Firma seit Jahrzehnten tätig.

II. Die Verlaufsformen des manifesten Benzolschadens am Blutsystem

In den letzten Jahren hatten wir Gelegenheit, mehrere Formen der schweren Markschädigung durch Benzol und seine Homologen zu beobachten. Wir haben die Fälle dem Ausgang der Erkrankung nach geordnet zusammengestellt und möchten an Hand dieser Kasuistik auf die verschiedenen Verlaufsformen der Intoxikation schweren Grades hinweisen.

1. Akute Paraerythroblastose nach Exposition zu Benzol und seinen Homologen (verstorben.)

V. P., 58 Jahre, männlich, Prot.-Nr. 4848/53 (Tiefdrucker). Seit 33 Jahren als Drucker tätig, überwiegend im Kupfertiefdruck, hierbei Exposition zu Lösungsmitteldämpfen. Sieben Jahre vor der Erkrankung bestand eine mehrwöchige Dyspepsie, sonst sei er nie ernstlich krank gewesen. Eine Blutarmut wurde nicht beobachtet. Die hämatologischen Verlaufswerte aus betrieblichen Routineuntersuchungen von 1946—1953 sind aus Tabelle 1a zu ersehen. Neun Wochen vor der Klinikeinweisung Klagen über Kurzluftigkeit und Herzklopfen. Zur Einweisung gab eine im Betrieb beobachtete Blutbildverschlechterung Anlaß.

Tabelle 1a Nr. 1. V. P., männlich, Alter: 58 Jahre.

Diagnose: Paraerythroleukose nach Lösungsmittelexopsition.

Hämatologische Verlaufswerte bis zur Manifestation einer Paraerythroleukose (1946—1953).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient $\gamma\gamma$	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
11. 11. 46	14			7600	2	10		2	58	22	6
8. 8. 47	14,7			5900		11		1	65	18	5
25. 11. 48	12,8			4800	0,5	9		3,5	64	18	5
9. 12. 48	12,9			4000	1,5	12,5		4,5	54,5	20	8
14. 10. 49	13,7			4600	2	7		1	49	30	11
27. 9. 51	14,4			5200		8			53	53	6
7. 10. 52	13,6			4000	2	9		1	52	32	4
4. 5. 53	8,6	2,86	30	4200	1	6			42	48	3
29. 5. 53	7,8	2,06	37	3200	4,5	3,5	1	2	28,5	52,5	8

Bei der Aufnahme mäßiger Allgemeinzustand. Hochgradige gelblich fahle Blässe. Über Herz und Lungen klinisch und röntgenologisch altersentsprechender Befund. Systolische Unreinheit über der Herzspitze (Anämiegeräusch). RR 125/70 mm Hg. Leib weich. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Keine Lymphdrüsenschwellungen am Halse, axillär und inguinal. Keine Schleimhautblutungen, keine Hämatome.

Hämatologische Werte bei der Aufnahme: Hb 6,3 g-%, Erythrocyten 1,87 Mill., Farbkoeffizient 32 $\gamma\gamma$, Reticulocyten 24‰, Halowert 7,5 μ. Polychromasie, Anisocytose und Poikilocytose der Erythrocyten ,Leukocyten 4000. Bei der differentiellen Auswertung: 3% Eosinophile 4% Basophile 2% Myelocyten, 5% Jugendliche, 7% Stabkernige, 10% Segmentkernige, 65% Lymphocyten und 4% Monocyten. Auf 100 weiße Zellen fanden sich 7 kernhaltige Rote mit Kernatypien. Thrombocyten 89000. Im Knochenmark: mäßiger Zellreichtum. Fast ausschließlich kernhaltige rote Zellen unterschiedlichen Reifegrades mit schweren Kernatypien. Häufig Doppel- und Nebenkernbildung. Zahlreiche z.T. atypische Mitosen. Anisocytose und Makrocytose der Erythrocyten. Sehr selten myeloische Elemente ohne Entartungszeichen. Keine Megakaryocyten (s. Abb. 1a).

Eisen im Serum 267 γ-%, die Vitamin B_{12}-Serumaktivität war im mikrobiologischen Nachweis erhöht. Blutsenkung 30/60 mm. Blutgruppe: 0 Rh-positiv.

Während des stationären Aufenthaltes kontinuierliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der hämatologischen Werte (s. Tabelle 1b). Zunehmende

Tabelle 1b

Hämatologische Verlaufswerte nach Manifestation einer Paraerythroleukose (1953).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient $\gamma\gamma$	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Myeloblasten	Myelocyten	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
18. 6. 53	6,2	1,87	32	24	89000	4000	4			2	5	7	10	65	4
24. 6. 53	5,6	1,43	39	6		1800									
27. 6. 53	5,3	1,53	35	8		2400									
30. 6. 53	3,8	0,92	41	2		3400	2	1		4	7	11	32	34	9
3. 7. 53	6,6	2,16	31	2		6400		2		4	6	3	26	58	1
7. 7. 53	6,2	1,73	35		— 10000	6800	2			14	10	16	16	32	
10. 7. 53	5,1	1,39	37	56		6800	2		4	34	18	18	10	12	2

Hyperchromie. Allmählich fortschreitende hämorrhagische Diathese. Am 26. Tage nach der Aufnahme Exitus letalis. Zu diesem Zeitpunkt fand sich ein zellreiches Knochenmark mit zahlreichen erythroblastischen Elementen, die ausgeprägte Atypiezeichen aufwiesen, daneben aber auch nicht einordbare entartete Formen. Einzelne reticuläre Elemente. Verminderung der myeloischen Zellen (s. Abb. 1b).

Therapeutisch: Zahlreiche Bluttransfusionen, Vitamin B_{12}, Folsäure und Knochenmarkextrakte ohne Erfolg.

Autopsie: Pathologisches Institut der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, (Prof. Dr. C. Krauspe).

Auszugsweise: Allgemeine Blässe. Hämorrhagische Diathese auch der inneren Organe. Ödeme und Hypostase der Lungen mit blutig serösem Pleuraerguß beiderseits. Weiche hyperplastische Milz (150 g). Hämorrhagischer Ascites. Ausgedehnte subdurale Blutungen. Beginnender kleinknotig cirrhotischer Umbau der Leber mit umschriebenen kleinen adenomatösen Hyperplasien. Histologische Knochenmarkuntersuchung: zellreiches Mark mit ganz überwiegend unreifen Zellformen, in der Leber Infiltrate unreifer Formen der myeloischen Reihe. Erhebliche Zellsiderose.

2. Akute Panmyelopathie mit tödlichem Ausgang nach Exposition zu Benzol und seinen Homologen.

W. D., 50 Jahre, männlich, Prot.-Nr. 2187/51 (Tiefdrucker). Ernstere Erkrankungen sollen nicht durchgemacht worden sein. In der Lehrzeit angeblich Bleivergiftung. Er war überwiegend im Tiefdruck beschäftigt. Ein halbes Jahr vor

der Aufnahme wurde in hausärztlicher Behandlung ein grippaler Infekt durchgemacht. Zur Aufnahme führte eine zunehmende Heiserkeit und Husten, so daß an eine Lungen-Bronchialaffektion gedacht wurde.

Bei der Aufnahme guter Allgemeinzustand. Über Herz und Lungen physikalisch unauffälliger Befund. Röntgenologisch: verkalkter Primärkomplex im linken Mittelfeld und vermehrte parakardiale Lungenzeichnung rechts. RR 110/80 mm Hg. Deutliches systolisches Geräusch über der Herzspitze. Leber eben palpabel. Milz nicht tastbar. Keine Lymphdrüsenschwellungen am Hals, axillär und inguinal.

Hämatologische Werte bei der Aufnahme: Hb 8 g-%, Erythrocyten 2,5 Mill., Farbkoeffizient 32 $\gamma\gamma$, Reticulocyten 6‰. Leukocyten 4000, davon 2% Eosinophile, 32% Segmentkernige, 58% Lymphocyten und 8% Monocyten. Blutsenkung: 102/151 mm. Blutgruppe: 0, Rh-positiv. Im Sternalpunktat: mäßiger Zellreichtum. In der Erythropoese selten und auch nur geringe Kernreifungsstörungen der orthochromatischen Zellen. Granulopoese unauffällig. Keine wesentliche Vermehrung der plasmareticulären Formen, wohl aber der lymphoiden Reticulumzellen.

Während des stationären Aufenthaltes rasch zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Viel sanguinolenter Auswurf und Bluterbrechen. Am 10. Tage nach der stationären Aufnahme Exitus letalis.

Finaler Blutstatus: Hb 6,8 g-%, Erythrocyten 2,29 Mill., Farbkoeffizient 28 $\gamma\gamma$. Reticulocyten 4‰. Leukocyten 4800. Thrombocyten 45000. Präfinales Darmbeinpunktat: ausgeprägte Zellarmut. Reifungsdissozitation der Erythropoese vorwiegend der Proerythroblasten. Selten lymphoide Reticulumzellen.

Autopsie: Pathologisches Institut der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. C. Krauspe).

Auszugsweise: Allgemeine Blässe. Petechiale Blutungen der Kehlkopf-, Tracheal- und Oesophagusschleimhaut. Vergrößerte, braune, zentral verfettete Leber. Etwas hyperplastische, mäßig vergrößerte, braune, weiche Milz (130 g). Subdurales Hämatom an der Konvexität und Basis im hinteren Abschnitt der linken Großhirnhälfte mit Impression der Hirnsubstanz in diesem Gebiet.

3. Chronische Panmyelopathie nach Lösungsmittelexposition.

K. E., 47 Jahre, männlich, Prot.-Nr. 5159/52. War seit 1941 als Arbeiter mit Unterbrechungen in einer Rohölraffinerie und ab 1949 in einem rohgummiverarbeitenden Betrieb tätig. Hier bestand eine Exposition zu Lösungsmitteln (Benzol und Xylol). Seit 1952 ist eine irreparable hyperchrome Anämie bekannt, die mit einer erheblichen Verminderung aller Zellkomponenten sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark einherging und häufig stationär in Hamburger Krankenhäusern behandelt werden mußte. Er erhielt etwa 34 Blutkonserven à 500 cm³. Therapieversuche mit Vitamin B_1, B_{12}, B_6, Folsäure, Leberextrakten verschiedener Art u. ä. waren erfolglos. Die hämatologischen Werte (auszugsweise) im Laufe einer 3jährigen Verlaufsbeobachtung s. Tabelle 2.

Im Sternalmark fand sich 1952 eine Zellarmut und leichte Reifungsatypien der Erythropoese, sehr selten Erythroblasten. Die myeloische Reihe zeigte keine Besonderheiten in Zahl und Form. Relativ häufig reticuläre Formen unterschiedlicher Morphologie.

Im Juli 1954 waren die Reifungsstörungen der Erythropoese etwas deutlicher ausgeprägt, auch jetzt nur selten Megakaryocyten, myeloische Reihe im Bereich der Norm (s. Abb. 4). Eine Untersuchung 1954 in unserer Klinik ergab, nachdem seit 2 Jahren eine chronische Panmyelopathie bestand, einen mäßigen Allgemeinzustand. Auffallend gelblich blasses Hautkolorit. Eine hämorrhagische Tendenz kam jetzt und auch früher nicht zur Beobachtung. Über dem Herzen leises Systolikum mit punctum maximum über der Mitralis (Anämiegeräusch). Emphysemzeichen über der Lunge. RR 105/70 mm Hg. Die Röntgenuntersuchung ergab einen

Tabelle 2 Nr. 3. K. E., männlich, Alter: 47 Jahre.
Diagnose: Chronische Panmyelopathie nach Lösungsmittelexposition.
Hämatologische Verlaufswerte nach Manifestation (1952—1955).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient γ/	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
29. 4. 52	8,0	2,18	37			2800				1	29	70	
9. 5. 52	9,0	2,52	35			2400		6		2	24	68	
24. 6. 52	9,4	2,62	36	6	16000	2700		2		4	22	62	10
1. 7. 52	9,9	2,76	36	32	77000	2400		1		1	47	51	
1. 8. 52	8,6	2,2	39	12		2200		2			26	66	6
17. 9. 52	9,6	3,0	32	12	18000	3400		2	1	1	40	50	6
26. 12. 52	5,1	1,54	33			1700		2		4	24	64	6
5. 2. 53	7,4	1,84	40			2600				26	35	29	10
6. 5. 53	7,2	1,96	37		18000	1400		2		2	22	64	10
24. 6. 53	5,1	1,4	36			1000				3	11	84	2
8. 9. 53	4,8	1,14	42			1100				3	14	83	
19. 11. 53	4,8	1,48	32			600				2	29	60	9
3. 12. 53	11,4	3,6	30		—10000	3000		1		1	8	83	7
11. 1. 54	7,8	2,38	33	8		1800		2		2	36	54	6
8. 2. 54	7,0	1,86	38	-		1000					8	90	2
8. 4. 54	7,2	2,04	35			1500					11	88	1
21. 6. 54	9,4	2,78	34			1400		1			17	80	2
21. 7. 54	10,2	2,88	36			2100				5	29	62	4
17. 9. 54	8,0	2,3	34			1800					11	88	1
21. 3. 55	10,9	3,08	35			2400			1	8	43	47	1

altersentsprechenden Thoraxbefund. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert, keine Lymphome am Hals, axillär und inguinal. Im Urinsediment Erythrocyten +++. Blutsenkung 60 mm.

Blutgruppe: 0, Rh-positiv. Die subjektiven Beschwerden bestanden vor allem in einer allgemeinen Leistungsminderung, Schlafbedürfnis, Anstrengungsdyspnoe und Tachykardie. Der Patient ist, nachdem die ersten Knochenmarkschädigungen manifest wurden, nicht wieder arbeitsfähig gewesen.

4. Akute Panmyelopathie nach Benzolexposition. (Arbeiter in einer Gummiasbestfabrik.)

K. J., 35 Jahre, männlich, Prot.-Nr. 3457/55. Vier Monate vor Manifestation der Erkrankung ist der Patient erstmalig in einer benzolverarbeitenden Industrie tätig gewesen. Auf dem Arbeitsplatz bestand eine erhebliche Exposition zu Benzoldämpfen, zumal in einer geschlossenen Halle gearbeitet wurde. 14 Tage vor Auftreten der akuten Erkrankung wurde bei einer betriebsärztlichen Untersuchung eine Depression des bis dahin unauffälligen peripheren Blutstatus beobachtet. Eine fieberhafte, eitrige Angina mit schwerer hämorrhagischer Diathese führte zur stationären Aufnahme. Zu diesem Zeitpunkt reduzierter Allgemeinzustand. Graugelbliches Hautkolorit. Multiple Hämatome. Keine Leber- oder Milzvergrößerung, keine Lymphombildung. Eitrig-hämorrhagische Schwellung, vorwiegend der rechten Tonsille. Hämatologischer Status: Hb 9,5 g-%, Erythrcoyten 2,72 Mill., Farbkoeffizient 32 γγ. Thrombocyten 110000. Leukocyten 1000, davon 24% Stabkernige, 24% Segmentkernige, 42% Lymphocyten, 8% Monocyten und 2% Eosinophile.

Im Sternalmark fast völliges Fehlen kernhaltiger Markzellen, nur noch vereinzelt reticuläre Formen unterschiedlicher Morphologie und Erythroblasten (s. Abb. 2a).

Blutgruppe: B, rh-negativ.

Trotz sofort eingeleiteter Behandlung mit Bluttransfusionen, ACTH und dann auch Cortison und Antibiotica in den nächsten 3 Tagen fortschreitende Verschlechterung (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 Nr. 4. K. J., männlich, Alter: 35 Jahre.
Diagnose: Akute Benzol-Panmyelopathie.
Hämatologische Verlaufswerte nach Manifestation (1955).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
25. 5. 55	9,4	2,72	35			1000		2		24	24	42	8
27. 5. 55						1400							
28. 5. 55	8,7	2,28	39	1	— 10000	1000							
29. 5. 55						800							
30. 5. 55	8,7	2,14	38			400							
31. 5. 55	7,3	2,16	38			800							
1. 6. 55	8,7	3,15	25			1200							
2. 6. 55	7,5	3,23	27			1200							
3. 6. 55	8,7	3,13	27,5		31000	1800							
4. 6. 55	8,6	3,33	26			1200							
5. 6. 55	8,3	3,33	25,2										
6. 6. 55	10,9	3,45	42	2	— 10000	750			2	18	14	52	14
7. 6. 55	11,5	3,86	30			1400							
8. 6. 55	12,0	3,71	32			1200							
9. 6. 55	11,8	3,83	30,5			1200							
10. 6. 55	12	3,96	30,5			1800							
11. 6. 55	12,1	4,00	30,5			2000							
12. 6. 55	14,0	4,36	32			2400							
13. 6. 55	13,2	4,28	29			1500							
14. 6. 55	10,9	3,61	33	4	— 10000	1400							
15. 6. 55	13,2	4,1	32			1800							
16. 6. 55	12,8	4,11	30			2500							
17. 6. 55	12,8	4,08	32			1500							
18. 6. 55	14,0	4,05	35			1600							
19. 6. 55	13,8	4,31	32			3700				10	64	24	2
20. 6. 55	13,5	4,18	32			2500							
22. 6. 55	13,8	4,24	32			2400							
24. 6. 55	13,8	4,38	32			2800							
26. 6. 55	14,6	4,39	34	16	84000	2300							
30. 6. 55	14,6	4,38	33			3200							
6. 7. 55	14,5	4,11	30	20	10000	5400				2	38	52	8
9. 7. 55	13,3	4,31	31			4800							
13. 7. 55	13,0	4,19	31	32	32000	4200		1	1	4	62	28	4
16. 7. 55	12,5	3,78	33			4000							
1. 8. 55	13,6	3,82	36		46000	8000		2		6	69	16	7
1. 9. 55	14,1	3,52	40	72		8000	1			6	58	26	8
3. 10. 55	15,5	4,46	33		98000	3900		1		1	70	24	4
9. 11. 55	15,2	4,80	32	30	134000	6000	1	1		3	57	32	6

Nach 4 Tagen wurde eine subjektive Besserung angegeben bei noch unveränderten hämatologischen Werten, am 6. Tag nach Therapiebeginn konnte eine Aktivierung der Knochenmarktätigkeit beobachtet werden. Es fand sich im Bereich der Granulopoese eine lebhafte Proliferation. Keine auffällige Vermehrung der Promyelocyten. Deutlich ausgeprägte Granulierung aller myeloischer Formen und der Granulocyten (toxische Granulierung.)

Im Bereich der Erythropoese kein Hinweis auf eine vermehrte Proliferation. Einzelne megaloblastenähnliche Erythro- und Proerythroblasten, selten Mitosen, geringe Anisocytose und Makrocytose der Erythrocyten. Vermehrt reticuläre Formen ohne Atypien, keine Megakaryocyten, keine Thrombocyten.

Im Laufe der nächsten Tage und Wochen fortschreitende Besserung auch der peripheren hämatologischen Werte. Zusammenstellung der hämatologischen Verlaufsbeobachtung s. Tabelle 3. Nach knapp 6wöchiger stationärer Behandlung war eine Entlassung möglich und in den darauffolgenden Monaten wurden keine erneuten Transfusionen mehr erforderlich. Die Arbeit auf einem nicht lösungsmittelexponierten Arbeitsplatz wurde 3 Monate nach Beginn der Erkrankung wieder aufgenommen. Bis zu diesem Zeitpunkt erhielt der Patient 160 Einheiten Depot-ACTH, 3200 mg Cortison, $5^1/_2$ Liter Blutkonserven, 3000 γ Vitamin B_{12} und etwa 100 Tabletten Vitamin B-Komplex. Vier Wochen nach stationärer Entlassung wurde mit einer kontinuierlichen oralen Vitamin B_{12}-intrinsic factor-Behandlung begonnen. Ein Rezidiv der Markaplasie ist bisher (in 6 Monaten) noch nicht wieder aufgetreten. Die subjektiven Beschwerden bestehen in einer allgemeinen Leistungsminderung, Schwächegefühl in den Beinen. Im hämatologischen Bereich ist eine Thrombopenie als Restschaden bestehen geblieben.

5. Restschaden nach Panmyelopathie durch Benzol. (Arbeiter in Gummiasbestfabrik.)

P. K., 55 Jahre, männlich, Prot.-Nr. 4114/53. 1920 Malaria. Seit 1944 Neigung zu Magendruck und Völlegefühl, deswegen wurden mehrfach Magen-Röntgenuntersuchungen durchgeführt, ohne daß ein krankhafter Befund erhoben werden konnte. Seit 1950 in einer Gummiasbestfabrik tätig mit Exposition zu Benzoldämpfen. Anfang 1953, etwa $^1/_2$ Jahr vor der manifesten Erkrankung, soll ein allmähliches Absinken des Blutfarbstoffes beobachtet worden sein, gleichzeitig zunehmende Leistungsminderung. Die hämatologischen Werte waren aus dieser Zeit nicht mehr erhältlich.

Im Mai 1953 stationäre Aufnahme mit den Zeichen einer manifesten Knochenmarkschädigung. Er befand sich in einem mäßigen Allgemeinzustand. Auffallend gelblich-blasses Hautkolorit. Lunge klinisch und röntgenologisch o. B. RR 120/70 mm Hg. Systolisches Geräusch über der Mitralis. Im Elektrokardiogramm Zeichen für eine diffuse hypoxämische Stoffwechselstörung des Myokards. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Keine Lymphdrüsenanschwellungen am Halse, axillär und inguinal. Keine petechialen Hautblutungen. Hämatologischer Anfangsbefund: Hb 10,4 g-%, Erythrocyten 2,60 Mill., Farbkoeffizient 39 $\gamma\gamma$, Halowert 7,5 μ. Reticulocyten $22^0/_{00}$. Leukocyten 3100, davon 2% Eosinophile, 4% Stabkernige, 48% Segmentkernige, 40% Lymphocyten, 6% Monocyten. Auf 100 weiße Zellen 1 Normoblast. Thrombocyten 90000. Eisen im Serum 165 γ-%. Im Sternalmark mäßiger Zellreichtum. Kernreifungsstörungen der Erythropoese mit Erythroblastenvermehrung. Einzelne mehrkernige Formen. Makrocyten, aber nur sehr selten megaloblastenähnliche Erythroblasten. Fast keine Megakaryocyten, diese meist großkernig und unreif. Granulopoese ohne Besonderheiten (s. Abb. 5).

Blutgruppe: 0, Rh-positiv.

Die hämatologischen Verlaufswerte s. Tabelle 4.

Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich nach 2monatiger stationärer Behandlung. Es wurden vorwiegend Bluttransfusionen, Knochenmarkextrakte und verschiedene Vitamine der B-Gruppe gegeben. Die weitere Verlaufsbeobachtung ließ keine Rezidivtendenzen erkennen, es blieb aber subjektiv eine Leistungsminderung und Anstrengungsdyspnoe bestehen. Im hämatologischen Bereich konstant Leuko- und Thrombopenie. 1954, 2 Jahre nach Manifestation des Knochenmarkschadens, fand sich anläßlich einer Nachuntersuchung ein mäßiger

Tabelle 4 Nr. 5. P. K., männlich, Alter: 55 Jahre.
Diagnose: Restschaden nach benzolbedingter Panmyelopathie.
Hämatologische Verlaufswerte nach Manifestation (1953—1954).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient γγ	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
29. 5. 53	10,2	2,64	39	22		3100		2		4	48	40	6
5. 6. 53	12,5	3,52	35	22	90000	4000		5		1	64	26	4
4. 8. 53	11,8	3,5	34			3600		4	1	14	35	46	
9. 9. 53	12,9	4,16	31			5200	2	1		2	73	18	4
14. 9. 53	12,5	3,70	34	12		3800		2			47	49	2
5. 10. 53	12,0	3,16	38	10	133000	5200		1		2	60	29	8
2. 12. 53	13,7	4,44	31			3200	2	2		1	33	59	2
2. 8. 54	13,1	4,02	32		85000								
27. 10. 54	13,9	4,3	32	8		5000		1		4	45	47	3

Allgemeinzustand, gelblich blasses Hautkolorit, keine Leber- oder Milzvergrößerung, keine tastbaren Lymphombildungen. Hämatologischer Status zu diesem Zeitpunkt: Hb 13,2 g-%, Erythrocyten 4,02 Mill., Farbkoeffizient 32 γγ. Leukocyten 5000, davon 45% Segmentkernige, 47% Lymphocyten, 3% Monocyten, 1% Eosinophile und 4% Stabkernige, Thrombocyten 85000. Im Sternalmark mäßiger Zelreichtum. Granulo- und Erythropoese im Bereich der Norm. Angedeutete Megalocytose einzelner Erythrocyten, vereinzelt reticuläre Formen, hierbei einmal eine vierkernige. Selten unreife Megakaryocyten, vermehrt Kernschatten. Die subjektiven Beschwerden bestanden vorwiegend in einer Leistungsminderung, Herzbeklemmungen und Kurzluftigkeit nach Anstrengung.

6. Restschaden nach Panmyelopathie nach Benzolexposition. (Tiefdruckarbeiter in einer Aluminium- und Wachsfolien-Druckpapier-Fabrik.)

R. H., 49 Jahre, männlich, Polikl.-Nr. 7889/51, 2331/53, 3136/54. 1946 Magengeschwür. Seitdem mehrfach Magenbeschwerden. Er war 1938—1939 in demselben Betrieb tätig, in dem er von 1949—1951 ständig beschäftigt war. Die Arbeit bestand in der Bedienung einer Tiefdruckmaschine.

1951 wurde eine schwere hyperchrome Anämie mit Zellaplasie (Panmyelopathie) in einem Hamburger Krankenhaus festgestellt und mehrere Wochen lang behandelt. Eine Nachuntersuchung 1 Jahr später ergab noch eine deutlich verminderte granulopoetische Proliferation des Markes bei erniedrigten peripheren Leuko- und Thrombocytenwerten. Ein eigentliches Rezidiv ist aber nicht aufgetreten.

Eine zweite Nachuntersuchung 1953 ergab einen peripheren Blutstatus von Hb 14,1 g-%, Erythrocyten 4,14 Mill., Farbkoeffizient 34 γγ, Reticulocyten 12‰. Leukocyten 2900, davon 1% Eosinophile, 1% Basophile, 54% Segmentkernige, 41% Lympho- und 3% Monocyten, Thrombocyten 124000. Eine dritte Nachuntersuchung 1954, also 3 Jahre nach Manifestation der Panmyelopathie ergab: Mäßiger Allgemeinzustand. Keine hämorrhagische Tendenz. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Keine Lymphdrüsenschwellung am Hals, axillär und inguinal. Im Elektrokardiogramm ventrikuläre Extrasystolie. Hämatologischer Befund 1954: Hb 14,3%, Erythrocyten 4,72 Mill., Farbkoeffizient 32 γγ. Halowert 7,5 μ. Reticulocyten 10‰. Leukocytən 4200, davon 1% Eosinophile, 1% Basophile, 4% Stabkernige, 47% Segmentkernige, 42% Lympho- und 5% Monocyten. Thrombocyten 170000. Im Sternalmark mäßiger Zellreichtum. Granulo- und Erythropoese quantitativ und qualitativ im Bereich der Norm. Selten Makrocytose der Erythrocyten. Relativ

zahlreiche reticuläre Formen. Mäßig viele, meist wenig gegliederte Megakaryocytenkerne mit wenig Plasma und ohne begleitende Thrombocyten. Die subjektiven Beschwerden bestanden auch zu diesem Zeitpunkt in einer allgemeinen Leistungsminderung und häufig auftretenden Brustbeklemmungen. Die hämatologischen Verlaufswerte finden sich in Tabelle 5.

Blutgruppe: 0, Rh-positiv.

Tabelle 5 Nr. 6. R. H., männlich, Alter: 49 Jahre.

Diagnose: Restschaden nach Benzol-Panmyelopathie.

Hämatologische Verlaufswerte nach Panmyelopathie (1951—1954).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient ??	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
13. 4. 51	4,0	1,50	25			2000							
8. 6. 51	12,6	4,02	31			3100							
14. 12. 51	14,0	3,92	35	14	71000	2700				7	55	24	14
5. 10. 52	13,7	4,52	30	7	90400	3600							
17. 3. 53	14,0	4,14	33	12	124000	2900	1	1			54	41	3
1. 4. 53	14,0	4,56	30	-	165000	4600							
8. 4. 53	14,2	4,50	31		144000	5000							
26. 5. 54	14,6	4,72	30	10	170000	4200	1	1		4	47	42	5

7. Beginnende Markschädigung nach langjähriger Exposition zu Benzol und seinen Homologen. (Arbeiterin im Tiefdruck.)

Sch. A., 52 Jahre, weiblich, Polikl.-Nr. 5997/55 und 84/56. Seit der Jugend Schwerhörigkeit, Strabismus convergens und grauer Star beiderseits. Sie ist seit 20 Jahren als Arbeiterin in einem Tiefdruckbetrieb beschäftigt und wurde vor 3 Jahren anläßlich einer Reihenuntersuchung erstmalig von uns untersucht, damals ergaben sich keine hämatologischen Besonderheiten. In den letzten Wochen vor der jetzigen Erkrankung allgemeine Leistungsminderung, Inappetenz, Völlegefühl. Keine Störungen der Darmfunktion. Zunehmende Gesichtsblässe, geringe Anstrengungsdyspnoe.

Bei der Untersuchung mäßiger Allgemeinzustand. Auffallend gelblich-fahle Blässe. Geringer Druckschmerz im Epigastrium. Keine Leber- oder Milzvergrößerung. Geringer Meteorismus, keine Lymphdrüsenschwellungen am Hals, axillär und inguinal, keine hämorrhagische Diathese. Die hämatologischen Untersuchungsergebnisse finden sich in Tabelle 6. Im Sternalpunktat fand sich zu Beginn der Erkrankung in einem zellreichen Mark eine unauffällige granulopoetische Proliferation. Reifungsstörungen der Erythropoese geringer Ausprägung, besonders an den Normoblasten, aber keine eigentliche Megaloblastose. Mäßige Anisocytose der Erythrocyten, selten Polychromasie. Nur ganz vereinzelt unreife Megakaryocyten.

Blutgruppe: A_1B, Rh-Faktor positiv.

Die Röntgenuntersuchung von Thorax, Magen, Duodenum, Dünndarm und Colon ließ keinen Hinweis auf neoplastische Neubildungen oder Funktionsstörungen des Magen-Darmtraktes erkennen.

Nach Feststellung der Blutbildungsschädigung wurde eine Depot-ACTH-Behandlung mit 25 Einheiten wöchentlich 3mal hintereinander durchgeführt. Es ließ sich eine sehr rasche Kompensation der peripheren Blutwerte bei subjektivem Wohlbefinden herbeiführen. Einzelheiten s. Tabelle 6. Die Verlaufsbeobachtung dieses Falles ist noch nicht abgeschlossen.

Tabelle 6 Nr. 7. Sch. A., weiblich, Alter: 52 Jahre.
Diagnose: Partielle lösungsmittelbedingte Markschädigung.
Hämatologische Verlaufswerte (1955).

Datum	Hb g-%	Erythro (Mill.)	Farbkoeffizient	Reticulo ‰	Thrombo	Leuko	Baso	Eos	Jugend	Stab	Segm	Lympho	Mono
6. 8. 53	14,5	4,88	30	10	273000	8000	1	2			63	28	6
25. 11. 55*	10,2	3,45	30	32	207000	7600	1	5		1	57	23	13
8. 12. 55	12,6	4,26	30	34	188000	7000							
16. 12. 55*	13,9	4,62	30	12	231000	10200	2	3		4	63	25	3
23. 12. 55	13,9	4,54	31		202000	9800				2	78	19	1
3. 1. 56	15,0	4,86	31	14	213000	13200	1	3		4	64	26	2
20. 1. 56	14,0	4,77	29	32	95400	9000	1	4		3	70	17	5

* ACTH-Gabe (25 Einheiten Depot).

Inzwischen kam eine weitere Arbeiterin der umseitig angeführten Gummiasbestfabrik nach 2jähriger, in den letzten 2 Monaten intensivierter Benzolexposition mit einer schweren aplastischen Anämie und ausgeprägten zunächst hyper-, dann aplastischen erythropoetischen Knochenmarkschäden zur stationären Beobachtung. Auch unter großen oralen Cortisongaben von insgesamt 1100 mg in 2 Monaten ist bisher eine eindeutige Heilungstendenz noch nicht festzustellen. Auch in diesem Fall Blutgruppe 0, Rh-positiv.

Zusammenfassende Beurteilung der Kasuistik. Es handelt sich bei unserer Kasuistik um 3 Tiefdrucker (Nr. 1, 2 und 7) eines Betriebes, die Benzol und seinen Homologen ausgesetzt waren, um 2 Arbeiter (Nr. 4 und 5) einer Gummiasbestfabrik, die nur Benzoldämpfen exponiert waren, um einen benzolausgesetzten Tiefdrucker eines kleineren Betriebes (Nr. 6) und um einen Arbeiter aus der Gummiindustrie (Nr. 3), der Benzol und seinen Homologen ausgesetzt war.

Eine dritte Patientin aus oben angeführter Gummiasbestfabrik steht z. Z. wegen einer schweren Markinsuffizienz in unserer stationären Behandlung.

Ein besonders auffälliges Kennzeichen der schweren Schädigung des Knochenmarkes ist die fortschreitende allgemeine Leistungsminderung, die dem plötzlichen rapiden Abfall der peripheren Blutbildwerte meist vorangeht. Ein weiteres Chrarakteristikum ist das gelblich-blasse Hautkolorit, das u. U. an eine perniciöse Anämie erinnern kann, besonders, wenn der meist hyperchrome Färbeindex bekannt ist. Diese allgemeinen Hinweise fanden sich bei allen unseren Patienten. Nur einmal (Nr. 4) sahen wir einen akuten fieberhaften Zustand bei Manifestation der Erkrankung mit schwerer Angina, die einseitig lokalisiert war und sich durch hämorrhagische Beläge auszeichnete und damit zunächst an eine Agranulocytose denken ließ. Diese schwere akute Panmyelopathie zeichnet sich außerdem durch ihre kurze und eindeutige Vorgeschichte aus. Die Dauer der Benzoleinwirkung war zeitlich begrenzt, die

Inhalation von benzolhaltigen Dämpfen während der Arbeit intensiv. Es wurde mit einer benzolhaltigen Gummilösung in einer geschlossenen Werkhalle gearbeitet. Nach der stationären Aufnahme ließ sich eine lebensbedrohliche, weitere Verschlechterung des Zustandes mit ausgeprägter hämorrhagischer Tendenz bei einem stetigen Abfall, besonders der Leukocytenzahlen beobachten (s. Tabelle 3). Es sei hier auf den therapeutischen Effekt, vor allem von ACTH und Cortison hingewiesen bei gleichzeitiger antibiotischer Abschirmung und Substitution mit Blutkonserven. Die allmählich einsetzende Regeneration zunächst im Bereich der roten Reihe, deren Höhe aber durch gehäufte Bluttransfusionen z.T. vorgetäuscht wird, wurde von einer erst zögernd einsetzenden Zunahme der Leukocyten gefolgt, auch die Thrombocyten waren noch monatelang erniedrigt. Bevor im peripheren Blutbild eine ansteigende Tendenz der Leukocytenwerte erkennbar war, konnte schon 6 Tage nach Beginn der Behandlung mit ACTH und Cortison im Knochenmark eine lebhafte Proliferation der myeloischen Reihe beobachtet werden bei schwerer erythropoetischer Kernreifungsstörung. Bei Manifestation der Panmyelopathie fanden sich im Knochenmark nur noch vereinzelt Erythroblasten und reticuläre Formen (s. Abb. 2a und b). Weiterhin ist bei diesem Fall bemerkenswert, daß bereits knapp 3 Monate nach Manifestation der Erkrankung die Arbeit wieder aufgenommen wurde, es ließen sich aber noch deutliche Zeichen einer Restschädigung des blutbildenden Systems beobachten, die eine fortlaufende Überwachung erforderlich machten.

Wir möchten den Verlauf dieses Falles als außerordentlich günstig ansehen, aber gleichzeitig auf die Seltenheit einer derartig raschen Wiederherstellung hinweisen, denn wesentlich anders liegen die Dinge bei den anderen aufgeführten Fällen. Abgesehen von der tödlich verlaufenden akuten Paraerythroleukose (Nr. 1) und dem akuten Todesfall nach totaler Markaplasie (Nr. 2) innerhalb weniger Tage, weist der jahrelange Verlauf einer chronischen irreparablen Panmyelopathie (Nr. 3), dem jegliche Regenerationstendenz fehlt, auf die Schwere dieser toxischen Markschädigung hin. Es wurde zwar das akute Stadium des Markversagens überstanden, es folgte aber ein jahrelanges Siechtum. Durch häufige Bluttransfusionen bedingt besteht jetzt eine Hämosiderose. Auch ist der Ausgang der toxischen Markschädigung bei günstiger gelegenen Fällen immerhin noch so, daß sich deutliche Restschäden im Bereich des blutbildenden Systems zahlenmäßig nachweisen lassen. Die allgemeine Leistungsfähigkeit ist herabgesetzt, ein Wechsel des Berufes in allen Fällen des ausgeprägten Blutbildungsschadens unumgänglich. Die Diagnostik der Restschäden erregte unser besonderes Interesse. Sie sind im folgenden Abschnitt zusammengestellt worden.

Die beobachtete *Paraerythroleukose* (Nr. 1) stellt insofern eine Besonderheit dar, als sichere hämoblastische Entartungen nach langjähriger Lösungsmittelexposition zwar vorkommen, aber im Bereich des roten Systems recht selten sind. Meistens handelt es sich um Myelosen oder lymphatische Leukosen. Eine überwiegende Entartung des roten Systems wie sie sich in unserer Kasuistik (Nr. 1) nach Aromatenexposition fand, wurde in ähnlicher Form von den dänischen Autoren (Nissen und Ohlsen) beschrieben. Hier handelte es sich allerdings um einen Gasarbeiter, der Benzoldämpfen ausgesetzt war. Der letzte Fall unserer Kasuistik (Nr. 7) wurde als beginnender Markschaden nach langjähriger Lösungsmittelexposition aufgefaßt. Drei Jahre vor Manifestation dieser Veränderungen fand sich ein unauffälliges peripheres Blutbild bei obenangeführter Reihenuntersuchung. Unter kleinen Depot-ACTH-Gaben gingen die peripheren Blutbildveränderungen sehr rasch zurück. Ein Rezidiv ist in 2monatiger Beobachtung nach Entfernung aus dem lösungsmittelexponierten Milieu nicht wieder aufgetreten.

Hervorgehoben sei das Überwiegen der Blutgruppe 0, Rh positiv bei 5 von 8 Fällen. Einmal 0, rh-negativ, einmal B, rh-negativ und einmal A_1B, Rh-positiv. Auf diesen Gesichtspunkt machte Zeyer 1954 aufmerksam.

III. Neuere Funktionsdiagnostik zur Beurteilung benzolbedingter Blutschäden

Wenn eine eingehende berufliche Anamnese, der klinische Befund und der periphere Blutstatus den Verdacht auf eine toxische Markschädigung ergeben haben, sollte durch gezieltere Untersuchungsmethoden versucht werden, einen Überblick über den Funktionszustand und die Ausdehnung der Schädigung am blutbildenden System zu gewinnen. Bei der Beurteilung der Früh- und Spätschäden ist im Bereich der peripheren Blutwerte nicht nur die Veränderung der Zahlen, sondern auch das morphologische Verhalten der einzelnen Blutelemente von Bedeutung. Hier sei besonders auf toxische Granulierungen der Leukocyten, Formveränderungen und Punktierungen der Erythrocyten hingewiesen. Weiter ist die Überprüfung des Bilirubingehaltes im Serum und das Verhalten der osmotischen Resistenz der Erythrocyten gegen Kochsalz, um eine hämolytische Komponente ausschalten zu können, wichtig, Veränderungen im Sinne der Hämolyse konnten wir in unserer Kasuistik nicht beobachten.

Gerade im Hinblick auf die Funktionsstörung der Knochenmarktätigkeit ist die *Sternalmarkbeurteilung* aufschlußreich. Sie gestattet nicht nur einen Einblick in das morphologische Verhalten der einzelnen Zellsysteme, sondern ermöglicht auch bei beginnenden Schäden u. U. erst deren Erkennung. Ebenfalls ist hierdurch die Unterscheidung von

blastomatösen Entartungen, hyperplastischer Reaktion und der Teil- oder Ganzaplasie aller Systeme erst sicher möglich, die bei der ausschließlichen Beurteilung der Peripherie keineswegs immer eindeutig ist. Im Regenerationsstadium und zur Beurteilung von Restschäden, die gerade im Hinblick auf die berufliche Tätigkeit und im versicherungsrechtlichen Sinne eine Bedeutung haben, wird man nicht ohne eine Markuntersuchung auskommen können. Auf die Markbildveränderungen bei unseren Fällen im Laufe der manifesten Erkrankung und bei der Nachbeurteilung noch vorhandener Restschäden wird weiter unten eingegangen.

Bei der Beurteilung einer möglichen toxischen Schädigung und bei der Abgrenzung noch vorhandener Restschäden gewinnt neben der Markbeurteilung die fortlaufende Leuko- und Thrombocytenzählung an Bedeutung. Eine Funktionsprüfung der Granulopoese in bezug auf die Fähigkeit nach gesetztem Reiz Leukocyten auszuschwemmen ist der Pyrifer-Test nach MOESCHLIN. (Für den Granulopoese-Test verwenden wir jetzt auch Pyrexal [Dr. A. Wander]). Dieser Test beruht auf der Beobachtung von Temperatur und Leukocytenzahl nach intravenöser Pyrifergabe. Durch diese wird beim Blutgesunden innerhalb von Stunden ein Temperaturanstieg erreicht, der von einer Leukocytenvermehrung begleitet oder gefolgt ist. Ursprünglich ist dieser Test zur Diagnostik von leukotischen Veränderungen angegeben worden, gewinnt aber durch seinen „negativen Ausfall" beim toxisch geschädigten Mark an Bedeutung, da keine Leukocytenbewegung bei leukopenischer Ausgangslage zu beobachten ist und auch eine Temperatursteigerung fehlt, wie sie MOESCHLIN nachweisen konnte.

Ergänzend zu diesem Pyrifertest kann zur Beurteilung der Markfunktion eine Reaktionsprüfung mit kleinen *ACTH-Gaben* erfolgen. Wir führten diesen Test in der Form durch, daß wir 3mal 25 Einheiten Depot-ACTH in wöchentlichen Abständen gaben. Die Reaktion auf diese Behandlung mit nur kleinen Mengen war bei der beginnenden Markschädigung (Nr. 7) so eindeutig, daß weniger von einem positiven ACTH-Test als von einem ACTH-Behandlungserfolg die Rede sein kann. Wir konnten uns auch von einem günstigen therapeutischen Erfolg durch größere ACTH- und Cortisonmengen bei schwerer Totalaplasie des Markes überzeugen (Nr. 4).

Es ist bereits oben darauf hingewiesen worden, daß nicht die quantitativen Veränderungen des peripheren Blutbildes ausschlaggebend bei der Beurteilung von toxischen Lösungsmittelschäden sein können, sondern erst die Beurteilung der Funktionsfähigkeit des gesamten blutbildenden Systems bindende Schlüsse zuläßt. Nicht die Einzelbestimmung einer Zellzahl, sondern das Abwägen depressorischer und hyperplastischer Vorgänge gegeneinander und ihre Wandlung im Ablauf eines Krankheitsgeschehens geben Aufschluß über Form und Ausprägung eines Schadens.

So wird verständlich, daß die Frühschäden durch Lösungsmittel sowohl eine aplastische, als auch hyperplastische Komponente erkennen lassen können, z. B. Leukopenie bei Polyglobulie oder seltener Leukocytosen bei anämischen Befunden. Hier kommt es zu fließenden Übergängen von der Hyperplasie zur malignen Blastomatose ohne vorangegangene aplastische Komponente. Daraus erklärt sich das häufig plötzliche Auftreten von Hämoblastosen unterschiedlichen Reifegrades und Morphologie, meist allerdings der leukotischen Form. Aber auch die Veränderungen der Erythropoese sind nicht weniger bedeutsam. Und zwar überwiegt in weitaus der Mehrzahl der Fälle bei ausgeprägter, aber auch nur geringgradiger Anämie, die Hyperchromie, d. h. der erhöhte Färbeindex, im morphologischen Bereich der Farbstoffreichtum, seltener auch die deutliche Makrocytose einzelner Erythrocyten. Dieses „perniciosaähnliche" Bild wird als ein Charakteristikum der toxischen Benzolschädigung angesehen (Schildknecht, Remy) und ist ein recht konstantes Merkmal bei dem sonst „bunten Bild" im hämatologischen Bereich des Benzolschadens. Es ist weiterhin bemerkenswert, daß eine echte Megaloblastose im Knochenmark nicht zur Beobachtung kommt, nur vereinzelt treten megaloblastische Formen auf. Es bestehen aber Kernreifungsstörungen aller Grade, besonders an den Normoblasten. In unserer Kasuistik war eine Hyperchromie unterschiedlicher Ausprägung vorhanden und blieb auch im Reparationsstadium bestehen. Im akuten Stadium der Markschädigung zeigt die Ausprägung der Hyperchromie keineswegs den Grad der Blutverminderung an und läßt auch keine Aussage über den Verlauf der Erkrankung zu.

Diese Veränderungen haben den Vergleich mit der perniziösen Anämie nahegelegt, aber nicht nur das Fehlen einer Knochenmarkmegaloblastose sondern auch das Nichtansprechen auf die Leber- bzw. Vitamin B_{12}-Behandlung läßt einen grundsätzlich anderen pathogenetischen Ursprung der Veränderungen im erythropoetischen Bereich beim Benzolschaden annehmen. Es wurde bei Kenntnis dieser Beobachtungen versucht, auch im Bereich des Vitamin B_{12}-Stoffwechsels einen Einblick zu gewinnen. Es wurde mit H. C. Heinrich vermittels des mikrobiologischen Testes mit der Euglena gracilis, einem Phytoflagellaten, nicht nur eine Vitamin B_{12}-Serumbestimmung durchgeführt, sondern auch das Verhalten der Vitamin B_{12}-Retention und -Exkretion im 24-Std-Test nach parenteraler Vitamin B_{12}-Zufuhr überprüft.

Zur Beurteilung des *Serum-Eisenverhaltens* wurde die Höhe des Serumeisengehaltes geprüft und auch die Reaktion nach oraler Fe^{II}-Zufuhr beobachtet (Fe^{II}-Resorptionstest), um einen Einblick in das Eisenbedürfnis des toxisch geschädigten blutbildenden Systems zu erhalten.

1. Knochenmarkbefunde im Hinblick auf Früh- und Spätschäden nach Lösungsmittelintoxikation. Die Knochenmarkuntersuchung hat zur Erkennung von toxischen Schäden des blutbildenden Systems eine entscheidende Bedeutung. Es sei aber auch auf die erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten hingewiesen, die gerade bei der Beurteilung dieser Befunde auftreten können. Denn die Einzeluntersuchung gibt nur Hinweise auf den augenblicklichen Funktionszustand, es ist aber nicht möglich, hieraus eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung zu machen. Bei den ganz ausgeprägten Schäden, wie etwa die blastomatöse Entartung oder vollständige Aplasie aller Zellsysteme kann aus dem Markbild eine sichere Deutung erfolgen. Dagegen ist das „bunte Bild" bei Rest- oder Teilaplasien einer eingehenden Beurteilung zu unterziehen und der Funktionszustand der einzelnen Zellsysteme gegeneinander abzuwägen. Eine Übersicht über die bei unseren Fällen beobachteten Markbilder haben wir hier zusammengestellt. Eine eingehende Beschreibung der Knochenmarkbefunde unserer Beobachtungen findet sich in der Kasuistik.

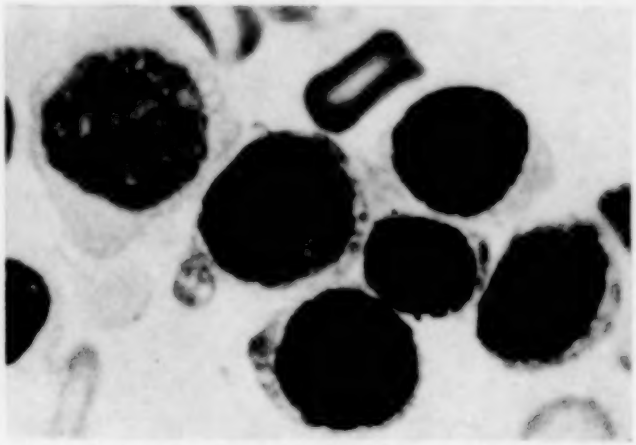


Abb. 1a. Erythropoetische Knochenmarkzellen bei beginnender Paraerythroblastose (Nr. 1). (Panphot 1200 ×)

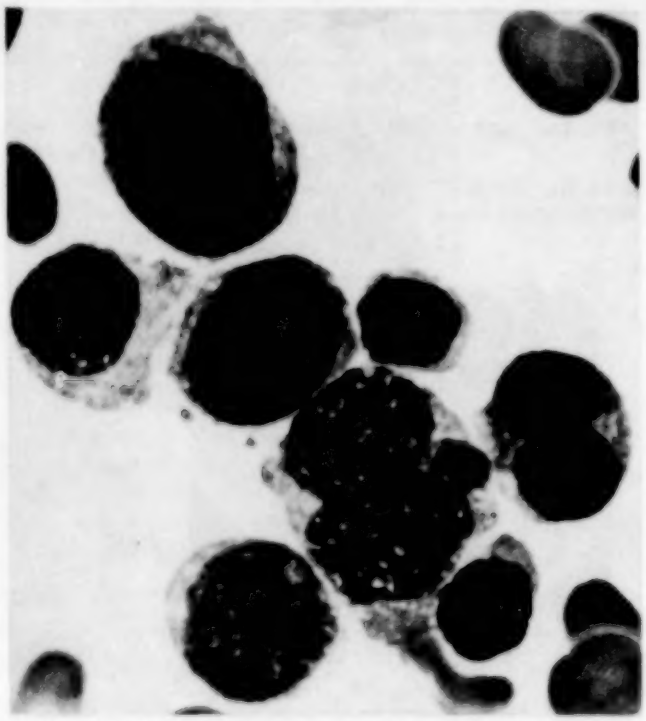


Abb. 1b. Gleicher Fall wie Abb. 1a ante finem. Die Strukturatypien der Paraerythroblasten haben besonders an den Kernen zugenommen. (Panphot 1200 ×)

Die Abb. 1a und b geben ausschnittsweise die paraerythroblastischen Entartungsformen zu Beginn der Blastomatose (Nr. 1) und kurz ante

finem wieder. In Abb. 1b groteske paraerythroblastische Zellelemente. Dagegen entspricht das Bild der Abb. 2a (Nr. 4) einer völligen Aplasie

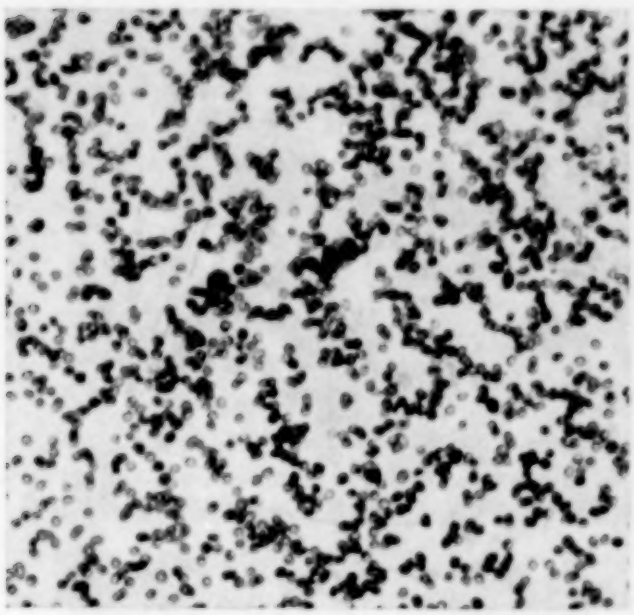


Abb. 2a

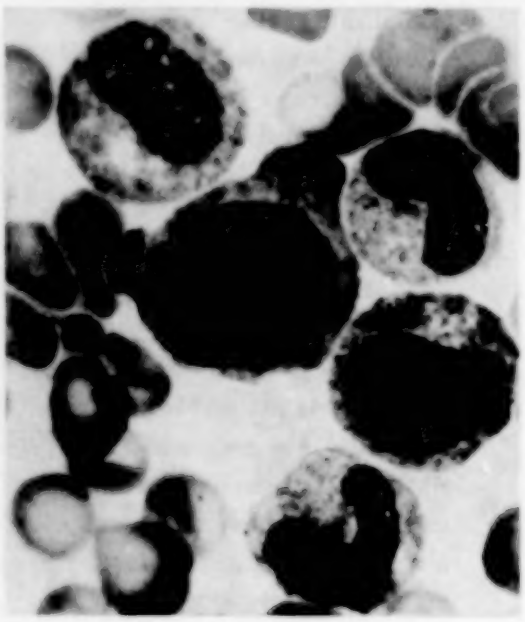


Abb. 2b

Abb. 2a. Aplastisches Knochenmark bei akuter Benzolpanmyelopathie. Nur ganz vereinzelt Vorzellen. (Panphot 240 ×)

Abb. 2b Gleiche Beobachtung wie Abb. 2a. Regenerationsphase mit Auftreten von erythropoetischen und granulopoetischen Frühzellen. In der Mitte ein Megaloblast. (Panphot 1200 ×)

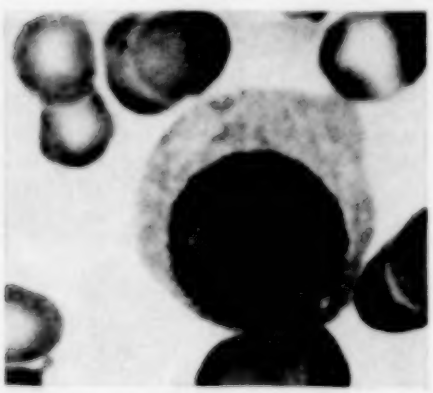


Abb. 3a

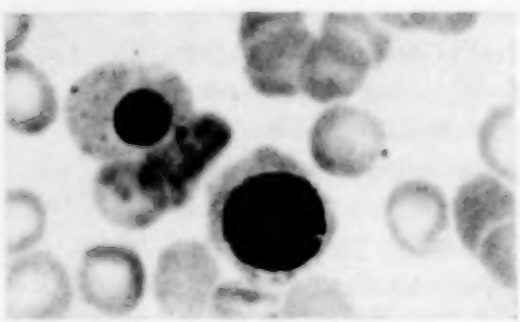


Abb. 3b

Abb. 3a. Megaloblastenähnliche Zelle bei einem Knochenmarkrestschaden nach benzolbedingter Panmyelopathie. (Panphot 1200 ×)

Abb. 3b. Gleiche Beobachtung wie Abb. 3a. Pathologische Kernplasmarelation eines reifen Normoblasten (links oben). (Panphot 1200 ×)

aller kernhaltigen Markelemente. Es kommen nur noch einzelen retikuläre Formen und Erythroblasten zur Beobachtung. Abb. 2b zeigt einen Überblick über die einsetzende lebhafte myeloische Proliferation 6 Tage nach Beginn der Behandlung mit ACTH und Cortison und

deutliche Kernreifungsstörungen der Erythropoese; in der Mitte ein megaloblastenähnlicher Erythroblast. Die Erkennung von Restschäden des Markes nach Lösungsmittelexposition stand bei Nr. 3, 5 und 6 zur Diskussion, nachdem zu Beginn der toxischen Markschädigung ähnliche Veränderungen wie die oben beschriebenen des Falles 4 beobachtet werden konnten. So waren in Abb. 3a und b ein Jahr nach Mani-

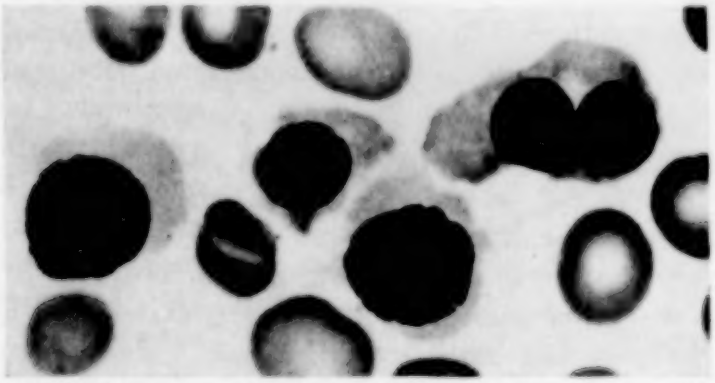


Abb. 4. Reticuläre Zelle mit Doppelkernen und 3 Makroblasten bei irreparabler chronischer Panmyelopathie (Nr. 3). (Panphot 1200 ×)

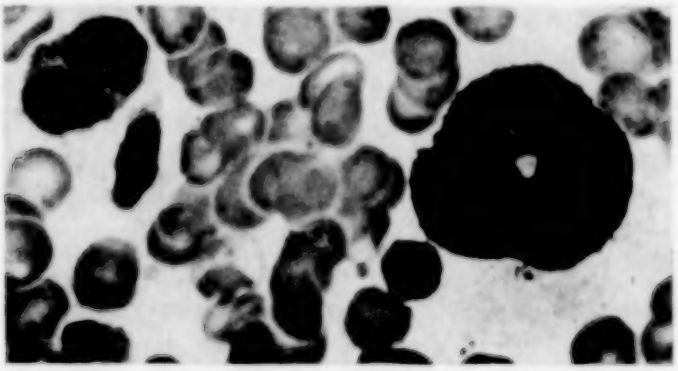


Abb. 5. Unreifer Megakaryocyt mit fehlender Plättchenbildung und doppelkerniger Reticulumzelle (rechts oben). Restschädigung des Knochenmarkes 2 Jahre nach benzolbedingter Panmyelopathie (Nr. 6). (Panphot 1200 ×)

festation der Markschädigung bei mäßigem Zellreichtum vereinzelt sehr große Erythroblasten zu finden, in Abb. 3b normoblastische Kernreifungsstörungen, Makrocytose und Anisocytose der Erythrocyten. Aber nicht nur die erythropoetische Funktionsstörung ist zu beurteilen, sondern auch eine mögliche Zunahme reticulärer Formen. In Abb. 4 eine doppelkernige reticuläre Zelle, wie wir sie in größerer Anzahl 2 Jahre nach Manifestation der irreparablen chronischen Panmyelopathie fanden (Nr. 3). Außerdem ist die Zahl und Form der Megakaryocyten bei der Beurteilung toxischer Markschäden bedeutsam. Häufig ist eine Verminderung der Megakaryocyten bis zum völligen Fehlen dieser Formen. Sind diese aber vorhanden, überwiegen die unausgereiften großkernigen, wenig gegliederten Elemente. Sie sind selten von Thrombocyten begleitet und können bizarre Formen annehmen (Abb. 5).

2. Funktionsprüfung der Granulopoese mit Pyrifer. Eine Funktionsprüfung der Granulopoese durch Reizung des Knochenmarkes und Bestimmung der ausgeschwemmten Leukocytenzahl in der Peripherie führten wir nach der 1945 von Moeschlin angegebenen Methode durch. Es handelt sich um die Bestimmung der Leukocytenzahl in regelmäßigen Abständen, meist 1—2stündlich, nach intravenöser Gabe von Pyrifer (25 Einheiten). Gleichzeitig mit der Leukocytenzählung und u. U. auch ihrer differentiellen Auswertung wird die Temperatur beobachtet. Es hat sich mit dieser Methode beim Blutgesunden eine maximale Leukocytenvermehrung bis zu 20000 nachweisen lassen bei gleichzeitigem Temperaturanstieg bis zu 40°. Der Leukocytenanstieg kann aber auch dem Temperaturmaximum nachfolgen. Moeschlin führt einen Fall von chronischer Benzolanämie an und weist auf die fehlende Leukocytenbewegung bei toxisch geschädigtem Mark hin. Bei 3 Fällen eines chronischen Markschadens unserer Kasuistik führten wir einen derartigen Test durch. Es handelt sich um die irreparable chronische Panmyelopathie (Nr. 3) und um die Leuko- und Thrombopenien nach Panmyelopathie (Nr. 5 und 6). Die erhaltenen Ergebnisse sind aus Abb. 6 zu ersehen. Alle 3 Fälle zeigten keinerlei Reaktion auf die intravenöse Pyrifer-Gabe. Nur einmal (Nr. 6) trat eine 3 Std anhaltende Temperatursteigerung bis 39° C ein, gleichzeitig wurde eine geringgradige Erhöhung der Leukocytenzahl beobachtet, die aber nicht signifikant ist.

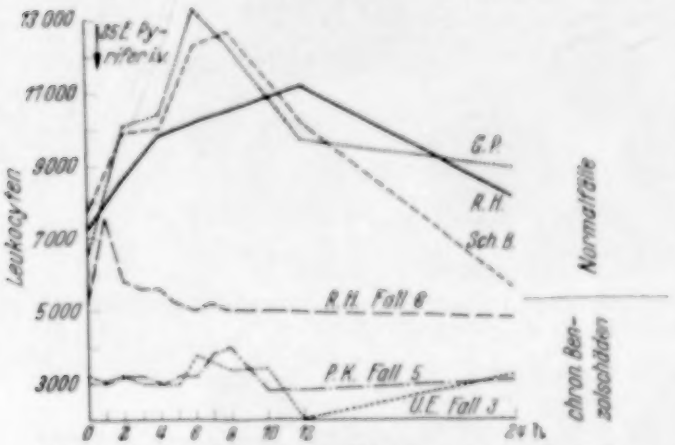


Abb. 6. Pyrifer-Test bei 3 Blutgesunden und 3 Restschäden des Knochenmarkes nach benzolbedingter Panmyelopathie. Fehlende Leukocytenschwankung nach gesetztem Reiz (unterer Abschnitt der Abbildung)

3. Funktionsprüfung des Markes durch ACTH. Ermutigt durch die günstige Beeinflussung der schweren akuten Panmyelopathie (Nr. 4) nach Benzol durch ACTH und Cortison versuchten wir durch geringe ACTH-Gaben zu Beginn einer lösungsmittelbedingten Knochenmarkschädigung (Nr. 7) eine Aktivierung der Knochenmarktätigkeit zu erreichen. Die Reaktion auf 3mal 25 Einheiten Depot-ACTH in wöchentlichen Abständen war bei nachgewiesener langjähriger Lösungsmittelexposition und Störung der erythropoetischen Proliferation des Knochenmarkes erstaunlich und führte nicht nur innerhalb von 3 Wochen zur vollständigen hämatologischen Remission, sondern auch zu einer jetzt 2 Monate anhaltenden Rezidivfreiheit bei Entfernung aus dem lösungsmittelgefährdeten Milieu (s. Tabelle 6).

4. Analyse des Vitamin B_{12}-Stoffwechsels. Die mikrobiologische Vitamin B_{12}-Bestimmung nach der von HEINRICH und LAHANN angegebenen Methodik ermöglicht auch die Erfassung geringster Vitamin B_{12}-Mengen in Harn und Serum. Diese Bestimmungen können ergänzt werden durch den sog. Retentions-Exkretions-Test nach parenteraler Zufuhr von Vitamin B_{12}. Hierdurch ist es möglich, den maximalen Serum B_{12}-Anstieg nach Zufuhr einer noch im Physiologischen liegenden Menge von Vitamin B_{12} (30 γ) zu ermitteln. Gleichzeitig kann durch Messung der ausgeschiedenen Vitamin B_{12}-Mengen im Harn ein Anhalt für die Exkretion einer bekannten Vitamin B_{12}-Menge gegeben werden. Hierdurch ist es möglich, eine Vitamin B_{12}-Verarmung des Serums festzustellen, auch gibt der maximale Anstieg der Serum Vitamin-B_{12}-Konzentration einen Hinweis auf das Vitamin B_{12}-Bedürfnis. Eine verminderte Vitamin B_{12}-Ausscheidung durch den Harn spricht für eine Vitamin B_{12}-Retention (HEINRICH). Das mikrobiologisch nachweisbare Vitamin B_{12}-Verhalten beim Blutgesunden und bei der perniziösen Anämie ist aus größeren Untersuchungsserien durch HEINRICH bekannt geworden. Wir legten diese Zahlen unseren Untersuchungen bei lösungsmittelbedingter Anämien zugrunde. Die mikrobiologischen Vitamin B_{12}-Bestimmungen wurden von HEINRICH durchgeführt. Für die perniciöse Anämie ist eine hochgradige Verarmung an Vitamin B_{12} im Serum nachgewiesen worden (Bruchteile von $\mu\gamma$) und zwar sowohl für die freie Form des Vitamin B_{12} als auch für die an Eiweiß gebundene. Dementsprechend ist die Harnausscheidung nach parenteral zugeführtem Vitamin B_{12} sehr gering. Nach parenteraler Vitamin B_{12}-Zufuhr steigt sowohl die Serumkonzentration, als auch die Urinausscheidung innerhalb der ersten Stunden an, um sich etwa nach 24 Std wieder den Ausgangswerten zu nähern. Auch nach vollständiger Kompensation des peripheren Blutbildes bei der perniciösen Anämie bleibt die Serum-Vitamin B_{12}-Verarmung und Einschränkung der Ausscheidung durch den Harn konstant erhalten. Untersuchungen über das Verhalten des Vitamin B_{12}-Anstieges des Serums nach parenteraler Zufuhr und Dauer bis zur Rückkehr zu den Ausgangswerten und die zeitlich entsprechende Harnausscheidung sind von HEINRICH angegeben. Eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse (in Durchschnittswerten) findet sich in Abb. 7.

Diesen Werten, die an einer größeren Reihe von Vergleichstesten gewonnen wurden, stellten wir das Verhalten der chronischen Erythroblastophthise, der sog. primär aplastischen Anämie, gegenüber und setzten diese wieder in Vergleich zum chronisch toxischen Benzolschaden, der sog. sekundär aplastischen Anämie (s. Abb. 7). Das Ergebnis des Retentions-Exkretionstestes bei diesen 3 Gruppen von Markschädigungen im Vergleich zum Blutgesunden läßt erkennen, daß bei der Gruppe der kompensierten perniziösen Anämie eine ausgeprägte Serum-Vitamin B_{12}-Verarmung besteht, aber auch die toxische Markschädigung ein

ähnliches Verhalten erkennen läßt. Etwas höher liegen die Werte bei der Erythroblastophthise, die sich den unteren Normbereichen nähern. Der maximale Serum-Vitamin B_{12}-Gehalt nach parenteraler Zufuhr ist in den 3 Krankheitsgruppen erniedrigt, auch fällt hier im Vergleich zum Blutgesunden der hohe Gehalt an gebundenem Vitamin B_{12} auf und das fast vollständige Fehlen des freien Vitamin B_{12}, es besteht also ein dem Blutgesunden entgegengesetztes Verhalten. Entsprechend war die 24-Std-Harnausscheidung bei allen 3 Krankheitsgruppen erniedrigt. Auch hier sind die Werte bei der primär aplastischen Anämie noch relativ hoch. Wir haben in diesem Zusammenhang die Absicht, nicht auf einzelne Zahlenwerte hinzuweisen, da bei den 2 aufgeführten seltenen Krankheitsbildern, der Erythroblastophthise und der Benzolanämie, keine zahlenmäßige Vergleichsmöglichkeit mit der recht häufigen perniziösen Anämie gegeben ist und auch die Markaplasien unterschiedliche Verlaufsformen erkennen lassen, die bei Untersuchung weiterer Fälle noch eine Fülle von Einzelbefunden erwarten lassen. Wir möchten daher zunächst nur folgende Punkte herausstellen:

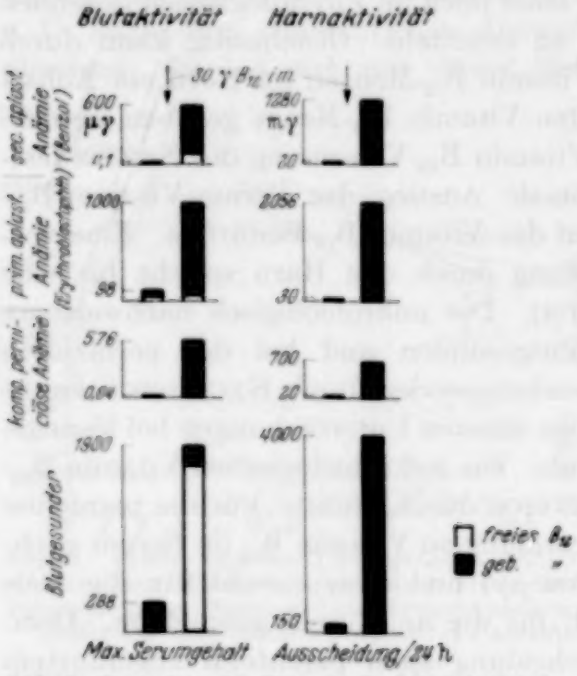


Abb. 7. Verhalten der Vitamin B_{12}-Aktivität (mit der mikrobiologischen Nachweismethode mit der Euglena gracilis) nach parenteraler Vitamin B_{12}-Belastung. In der Reihenfolge von oben nach unten die untersuchten Erkrankungen (Benzolanämie, Erythroblastophthise, komp. perniziöse Anämie und Blutgesunde). Auf der linken Seite das Verhalten des Serum Vitamin B_{12}-Gehaltes vor und nach parenteraler Zufuhr von Vitamin B_{12}. Auf der rechten Seite Vitamin B_{12}-Harnausscheidung in 24 Std vor und nach parenteraler Vitamin B_{12}-Zufuhr

1. Der Serum-Vitamin B_{12}-Gehalt erreicht beim chronischen Benzolschaden annähernd so niedrige Werte wie bei der perniciösen Anämie. Der maximale Serum-Vitamin-B_{12}-Anstieg nach parenteraler Zufuhr ist nicht höher als bei der perniziösen Anämie. Es fand sich aber eine größere an Eiweiß gebundene Fraktion.

2. Die beobachteten Werte bei der Erythroblastophthise grenzen an den unteren Normbereich.

3. Die 24-Std-Harnausscheidung nach parenteraler Zufuhr ist bei den 3 beobachteten Krankheitsgruppen geringer als beim Blutgesunden.

4. Die Serum-Vitamin B_{12}-Aktivität der Paraerythroleukose des Falles Nr. 1 war erhöht, wie bei der Mehrzahl der Leukosen. Im akuten Stadium des Markversagens (Nr. 4) fand sich eine Serum-Vitamin B_{12}-

Konzentration von 360 $\mu\gamma$ Gesamt-Vitamin B_{12}, davon 130 $\mu\gamma$ freies Vitamin B_{12}. Maximaler Serum-Vitamin B_{12}-Anstieg 2 Std nach parenteraler Gabe von 30 γ Vitamin B_{12} 1100 $\mu\gamma$. Urinausscheidung nach parenteraler Zufuhr von 30 γ Vitamin B_{12} in 24 Std 606,1 mγ. Diese Befunde sprechen für einen noch im Bereich der Norm liegenden Serum B_{12}-Gehalt, aber für eine vermehrte Retention, und damit verminderte Harnausscheidung bei Manifestation einer toxischen Markaplasie und unterscheidet sich damit von den Befunden bei den Spätschäden durch Benzol und seine Homologen (Abb. 7).

Zusammenfassend ergaben unsere Untersuchungen über den Vitamin B_{12}-Haushalt:

Die Serum-Vitamin B_{12}-Bestimmung und die Vitamin B_{12}-Harnausscheidung wurden mit der mikrobiologischen Nachweismethode nach Heinrich bei 3 Erythroblastophthisen und 3 Fällen eines chronischen Markschadens nach Benzoleinwirkung geprüft und in Vergleich zu einer unter denselben Bedingungen untersuchten größeren Gruppe von kompensierten perniziösen Anämien und Blutgesunden gesetzt. Es werden Durchschnittswerte der 3 untersuchten Krankheitsgruppen und von Blutgesunden angeführt. Außerdem ließ sich im Stadium des akuten Markversagens einer Benzolpanmyelopathie (Nr. 4) noch eine im Bereich der Norm liegende Serum-Vitamin B_{12}-Konzentration bei schon verringerter Harnexkretion beobachten. Diese verringerte Harnexkretion ließ sich auch bei allen untersuchten chronischen Benzolschäden nachweisen. Die Werte liegen annähernd so niedrig wie bei der perniziösen Anämie. Der Anteil der an Eiweiß gebundenen Fraktion des Serum-Vitamin B_{12}-Gehalts ist im Rahmen der erniedrigten Gesamtserum-Vitamin B_{12}-Konzentration bei allen 3 Krankheitsgruppen erhöht.

5. Analyse des Eisenstoffwechsels. Im Gegensatz zur verminderten Vitamin B_{12}-Aktivität ließ sich in unserer Kasuistik eine Erniedrigung des Serum-Eisengehaltes nicht beobachten. Es sei hier nicht auf die einzelnen Bestimmungsverfahren und auch nicht auf die experimentellen Untersuchungsergebnisse des Eisenhaushaltes im menschlichen Organismus eingegangen, aber es ist hervorzuheben, daß wie auch bei anderen Depressionen der roten Blutbildung, z. B. bei der hämolytischen Anämie, ein Überschuß an zirkulierender Eisenmenge im Blutserum nachweisbar ist. Sowohl zu Beginn der manifesten Lösungsmittelschädigung, als auch im Verlauf der Erkrankung konnte bei unseren Fällen eine Erhöhung des Serum-Eisengehaltes beobachtet werden. Eine Zusammenstellung unserer Untersuchungsergebnisse findet sich in Abb. 8.

Der Hinweis auf den erhöhten Serum-Eisengehalt bei Benzoleinwirkung scheint uns bei Manifestation einer Schädigung weniger bedeutsam zu sein, hier sind andere Gesichtspunkte maßgeblicher, als gerade zur Beurteilung von Spätschäden, deren Nachweis uns im Hinblick auf Arbeitseinsatz und versicherungsrechtliche Konsequenzen wichtig

erscheint. Neben der Serum-Eisenerhöhung ist die verminderte Resorptionsleistung im Vergleich zum Blutgesunden bei oraler Zufuhr von Fe^{II} bedeutsam. Hervorgehoben sei der hohe Serum-Eisenwert der Erythroleukose, wie er bei blastomatösen Prozessen häufig zu beobachten ist. Der erhöhte Serum-Eisenwert bei der chronisch irreparablen Panmyelopathie (Nr. 3) ist unter Berücksichtigung der zahlreichen Bluttransfusionen in 4 Jahren im Sinne einer Hämosiderose zu deuten. Dagegen sind die erhöhten Nüchternwerte und die unter der Norm liegende

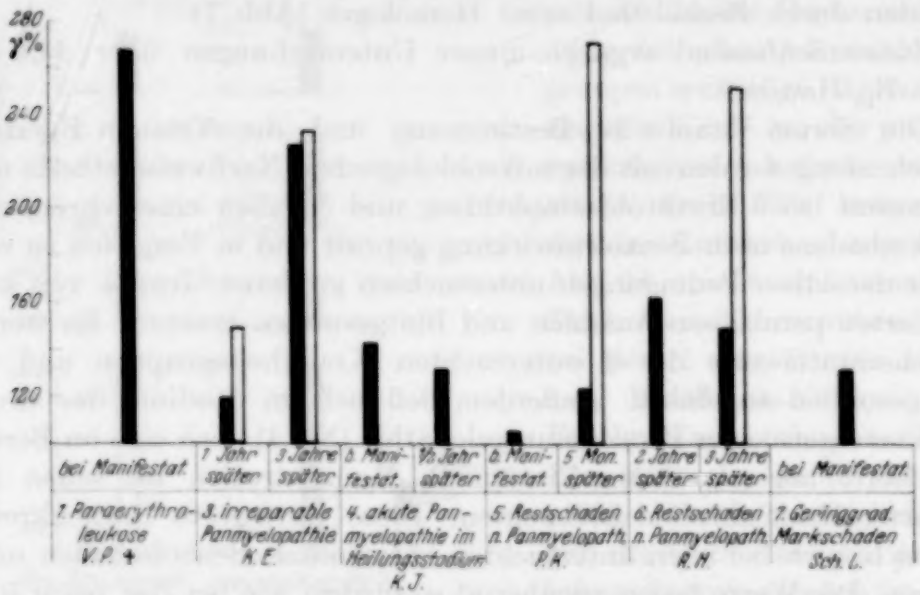


Abb. 8. Untersuchungen des Serumeisens bei benzolbedingten Blutschäden (Verlaufsbeobachtungen). Schwarze Säulen: Einzelwerte. Weiße Säulen: Serumeisenkonzentrationswerte gemessen nach 3 Std nach oraler Zufuhr von 204 mg F^{II} (2 Plastulen)

Resorptionshöhe nach oraler Fe^{II}-Zufuhr der Restschäden nach Panmyelopathie (Nr. 4—6) richtungweisend auf einen noch vorhandenen Restschaden auch im Bereich des Eisenhaushaltes.

Diskussion

Die zunehmende Industrialisierung seit Ende des vorigen Jahrhunderts hat zu einem vermehrten Verbrauch von Benzol und seinen Homologen geführt. Dadurch kamen erstmals Schäden bei den in diesen Industrien beschäftigten Arbeitern zur Beobachtung. Heutzutage handelt es sich vorwiegend um die Gummiindustrie, den Tiefdruck, die eigentliche Benzolgewinnung in Erdölraffinerien und Gaswerken, die Herstellung von Treibstoffgemischen und um die chemische Industrie.

Bei den durch Benzol und seine Homologen bedingten Schäden des Menschen, die überwiegend durch Inhalation entstehen, sind die akuten Vergiftungen von den chronischen zu trennen. Erstere führen in kürzester Zeit zu einem narkotischen Zustand und gehen häufig tödlich aus. Die chronischen Schäden betreffen überwiegend das Blutsystem und

zeichnen sich meist durch eine längere Latenzzeit bis zur ersten Manifestation der Erkrankung aus. In diesem Latenzstadium lassen sich u. U. schon die ersten Symptome einer Knochenmarkalteration im Sinne der „initialen Reizung", also einer vermehrten Produktion vor allem der roten Zellen beobachten bei gleichzeitig schon möglicher Depression einzelner anderer Zellsysteme meist der Leuko- und Thrombopoese oder auch nur einer Verschiebung der quantitativen Anteile einzelner Zellgruppen, so daß ein „buntes Bild" uneinheitlicher Befunde entstehen kann, die erst in zusammenfassender Bewertung und durch eine Verlaufsbeobachtung eine Markschädigung wahrscheinlich machen. An diesem Punkt muß die gewerbehygienische Prophylaxe einsetzen, da es immer wieder beobachtet worden ist, daß nicht nur die Dauer und die Menge der aufgenommenen Dämpfe, sondern allem Anschein nach die individuelle Reaktion des exponierten Arbeiters eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer toxischen Markschädigung spielt. Diese Beobachtung macht auch verständlich, daß der einmal entstandene Markschaden einen sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf haben kann.

Neben der akuten Panmyelopathie, die schon nach nur Wochen betragender Exposition zum völligen Markversagen führen kann, steht die plötzliche Entstehung einer Hämoblastose, die jede Form der bekannten Leukosen und Erythroblastosen annehmen kann, eventuell aber auch erst nach jahrzehntelanger Benzolexposition mit und ohne vorangehende Teilschäden des blutbildenden Systems in Erscheinung tritt.

In vorliegender Arbeit war es unsere Absicht, durch die Reihenuntersuchung eines Tiefdruckbetriebes (49 Männer und 10 Frauen) auf hämatologische Veränderungen hinzuweisen, die nach meist langjähriger Lösungsmittelexposition bei klinisch gesunden Arbeitern zu beobachten sind. Unsere Beobachtungen stimmen mit den Angaben in der Literatur (Zusammenfassungen bei Baader, Borbely, Moeschlin, Schildknecht und Teleky) über Ergebnisse von Reihenuntersuchungen entsprechender Betriebe überein. In einer über den Zufallsbereich hinausgehenden Anzahl fanden wir eine geringgradige Leukocytendepression, meist begleitet von einer Thrombocytenverminderung. Der „initiale Reizzustand" war durch eine Erhöhung der roten Werte bei 13 von 49 Männern zu beobachten. Die Differenzierung der Leukocyten ließ eindeutige Veränderungen vermissen, vor allem kam weder eine Lymphocytose noch Eosinophilie oder Basophilie zur Beobachtung. Diese Befunde deuten auf die Besonderheiten des Blutbildungsschadens durch Benzol und seine Homologen und auf die Schwierigkeiten seiner Erkennung hin und unterstreichen die Notwendigkeit regelmäßiger hämatologischer Untersuchungen bei exponierten Arbeitern, um eine frühzeitige Erkennung beginnender Schäden zu ermöglichen.

Diese Untersuchungsergebnisse stellten wir in den letzten Jahren an unserer Klinik beobachteten manifesten Lösungsmittelschäden

gegenüber und wiesen an Hand unserer Kasuistik auf die unterschiedliche Verlaufsform derartiger Panmyelopathien hin. Hervorgehoben sei die tödlich verlaufende Erythroleukose (Nr. 1) bei einem langjährig im Tiefdruck beschäftigten Druckereimeister ohne schwerere vorangegangene Markschädigung und die ebenfalls nach jahrelanger Exposition aufgetretene tödlich verlaufende akute Markaplasie bei einem weiteren Druckereimeister. Diesen Verläufen stehen gegenüber die nach durchgemachter Panmyelopathie bestehenbleibenden Restschäden.

Bei (Nr. 3) einer irreparablen chronischen Panmyelopathie entwickelten sich nach gehäuften Bluttransfusionen in 4 Jahren nach Lösungsmittelexposition, die Zeichen einer Hämosiderose. Auf der anderen Seite regenerierte eine sehr schwere akute Markaplasie nach Benzol (Nr. 4) innerhalb von 3 Monaten, allerdings sind auch nach 6monatiger Verlaufsbeobachtung noch Restschäden besonders im Bereich der Thrombopoese erkennbar. Den günstigen Ausgang dieser Panmyelopathie möchten wir zum Teil auf die sofort bei Manifestation der Erkrankung begonnene Therapie mit ACTH und Cortison bei antibiotischer Abschirmung zurückführen. Eine Arbeiterin derselben Fabrik steht z. Z. wegen einer schweren Panmyelopathie seit 2 Monaten in stationärer Behandlung. Eine definitive Regenerationstendenz ließ sich noch nicht beobachten.

Restschäden im Bereich der Thrombo- und Leukopoese nach ein und mehr Jahren zurückliegender Panmyelopathie konnten 2mal beobachtet werden (Nr. 5 und 6). Letztlich wird noch eine Arbeiterin aus dem oben angeführten Tiefdruckbetrieb beobachtet (Nr. 7), die erstmalig die Zeichen einer beginnenden Markschädigung 3 Jahre nach Routineuntersuchung bot und eine sehr rasche Besserung der hämatologischen Befunde nach ACTH-Gaben erkennen ließ. Bei der Blutgruppenbestimmung fand sich in 5 von 8 Fällen die Gruppe 0, Rh-positiv.

Die Besonderheiten der benzolbedingten Früh- und Spätschäden der Blutbildung erfordern neben den bekannten Routinemethoden der peripheren Blutuntersuchung noch eingehendere diagnostische Maßnahmen, sowohl in morphologischer als auch funktioneller und stoffwechselphysiologischer Hinsicht.

An Hand unseres Materials stellten wir die *Markbefunde* in den verschiedenen Stadien der einzelnen Krankheitsformen zusammen und wiesen auf blastomatöse und aplastische Bilder hin. Daneben kamen konstant erythropoetische Kernreifungsstörungen und einzelne megaloblastische Formen zur Beobachtung, außerdem eine reticuläre Reaktion besonders im Erschöpfungszustand des Markes und Reifungsstörungen der Megakaryocyten (s. Abb. 1—5).

Die *Funktionsprüfung der Granulopoese* mit dem Pyrifer-Test nach Moeschlin war in 3 Fällen eines chronischen Restschadens nach lösungsmittelbedingter Panmyelopathie durch ihren „negativen Ausfall",

d. h. fehlende Reaktion auf einen gesetzten Reiz bei Leukopenie, aufschlußreich.

Dagegen werteten wir die *Markreaktion auf ACTH und Cortison* bei schwerer akuter Panmyelopathie (Nr. 4) und auf ACTH bei beginnender Schädigung des Markes (Nr. 7) nicht nur als positives Funktionsprüfungsergebnis, sondern gleichzeitig als therapeutischen Erfolg, der eine weitere Erprobung gerade bei Frühschäden gerechtfertigt erscheinen läßt.

Im erythropoetischen Bereich wurde eine *Überprüfung des Vitamin B_{12}-Haushaltes* im Hinblick auf das „perniciosaähnliche Bild" der ausgeprägten Anämie nach Benzol und seinen Homologen durchgeführt und bei von der perniziösen Anämie abweichendem morphologischen Verhalten (keine eindeutige Megaloblastose, keine Reaktion auf Vitamin B_{12}-Zufuhr) eine Serum-Vitamin-B_{12}-Verarmung beim geschädigten Knochenmark beobachtet. Diese Funktionsprüfung wurde mit dem Retentions-Exkretionstest nach parenteraler Zufuhr von 30 γ Vitamin B_{12} nach Heinrich durchgeführt und in Vergleich zu den Ergebnissen bei Blutgesunden, kompensierter perniziöser Anämie und 3 Erythroblastophthisen gesetzt. Auf die Serum-Vitamin B_{12}-Verarmung, vermindertem Vitamin B_{12}-Anstieg nach parenteraler Zufuhr im Serum und verminderter Vitamin B_{12}-Harnexkretion wird beim chronischen Lösungsmittelschaden hingewiesen. Die gefundenen Werte lagen fast so niedrig wie bei der kompensierten perniziösen Anämie. Dagegen ergaben die Befunde bei der Erythroblastophthise Werte etwa im unteren Normbereich.

Es fand sich einer Erhöhung des *Serum-Eisengehaltes* und eine verminderte Resorption von oral zugeführtem F^{II}. Dieses spricht beim chronischen Blutbildungsschaden durch Benzol und seinen Homologen für eine Eisenverwertungsstörung.

Auf die Bedeutung dieser diagnostischen Maßnahmen und ihre Einordnung in die einzelnen Phasen des Krankheitsablaufes wurde hingewiesen.

Zusammenfassung

1. Die Reihenuntersuchung von Arbeitern, die Dämpfen von Benzol und seinen Homologen exponiert sind, ist die sicherste Möglichkeit, die verschiedenen hämatologischen Varianten des toxischen Blutbildungsschadens zu erfassen. Da die Noxe nicht nur ein System allein betrifft, empfiehlt es sich bei solchen Kontrolluntersuchungen das „Routineblutbild" durch die Reticulo- und Thrombocytenzählung zu ergänzen.

2. Die manifesten Schäden etablieren sich ebenfalls am blutbildenden System. Daneben kommt es an den einzelnen Teilen zu einer cytogenetischen Unterfunktion im Markorgan, die sich im peripheren Blut als Verminderung einzelner oder aller Blutzellen zu erkennen gibt. Die entsprechenden Vorgänge an den Blutbildungsstätten werden als

Partialschaden (aplastische Anämie, granulopoetische Depression, Unterfunktion der Plättchenbildung) und auch Gesamtschaden — Panmyelopathie beurteilt. Auf der anderen Seite kommt es zu blastomatösen Entartungen des Knochenmarkorgans, wobei Leukosen, Erythroblastosen, aber auch hier wieder Mischbilder in Erscheinung treten.

3. Neben der eingangs erwähnten, einfachen hämatologischen Bewertung des peripheren Blutes ist heute für eine exakte Funktionsbeurteilung das intravitale Zellbild auch des Knochenmarkes unerläßlich.

Bei dem chronisch ablaufenden Benzolschaden wird es notwendig sein, die vergleichende morphologische Beurteilung durch eine Funktionsprüfung zu ergänzen (Pyrifer- bzw. ACTH-Test). Auf diese Weise gelingt es zu den noch vorhandenen Zellbildungsreserven Stellung zu nehmen. Der erythropoetische Partialschaden ist vor allem in seiner chronischen Form häufiger als bisher angenommen. Es wurde der Versuch gemacht, besonders auch durch die modernen Möglichkeiten latente und manifeste Störungen des Eisen- und Vitamin B_{12}-Stoffwechsels im Ablauf von durch Benzol und seine Homologen bedingten Schädigungen zu erfassen.

Literatur

Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten. Klinische Grundlagen der 40 meldepflichtigen Berufskrankheiten, 4. Aufl. Berlin u. München: Urban & Schwarzenberg 1954. — Borbély, F.: Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen. Bern: Hans Huber 1946. — Heinrich, H. C., H. Goldeck, E. Appuhn u. H. Bauer: Mikrobiologische Untersuchungen über die B_{12}-Vitamine, ihre Serumverteilung, Retention und Harnexkretion nach parenteraler Applikation bei verschiedenen hämatologischen und neurologischen Erkrankungen. Vitamine u. Hormone **7**, 157 (1956). — Heinrich, H. C., u. H. Lahann: Physiologie, Pathologie und biochemische Wirkung der B_{12}-Vitamine. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **6**, 126 (1954). — Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — Nissen, N. D., u. S. Ohlsen: Erythromyelosis. Review and report of a case in a benzene (benzol) worker. Acta med. scand. (Stockh.) **145**, 56 (1953). — Remy, D.: Leberrefraktäre, atypische Megaloblastosen. Ärztl. Forsch. **12**, 531 (1952). — Schildknecht, O.: Die chronische Benzolvergiftung. Helvet. med. Acta **19**, 119 (1952). — Taeger, H.: Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Berlin: Springer 1941. — Teleky, F.: Gewerbliche Vergiftungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Zeyer, G. H.: Benzolschädigung, ihre Vorbeugung und Therapie. Verh. der Dtsch. Ges. für Arbeitsschutz, Bd. 2. Darmstadt: Dietrich Steinkopff 1954.

Prof. Dr. H. Goldeck und Dr. E. Appuhn, II. Medizinische Universitätsklinik, Hamburg, Martinistr. 52

Berichtigung

zu Arbeit H. Menschick „Akute Inhalationsvergiftungen mit symmetrischem Dichloräthan", **15**, S. 241—252 und
Arbeit F. Weiss „Tödliche orale Vergiftungen durch Dichloräthan" **15**, S. 253—264:

In der Arbeit Menschick, S. 241 (2. Absatz, 4. Zeile) muß die Formel für Dichloräthan CH_2Cl, CH_2Cl und in der Arbeit Weiss, S. 253 (2. Absatz, 8. Zeile) der Kochpunkt 83,7 lauten.

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Flammenphotometrie

Von Dr. rer. nat. **Roland Herrmann,** Gießen. Mit 90 Textabbildungen. VIII, 327 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 39.60

Aus den Besprechungen: Die Flammenphotometrie hat sich dank ihrer Genauigkeit und Empfindlichkeit in zahlreichen wissenschaftlichen und analytischen Laboratorien einen festen Platz erobert. Im vorliegenden Werk wird die Entwicklung und die Anwendungsmöglichkeit dieser Methode in übersichtlicher Weise zusammenfassend dargestellt. Nach einer kurzen Beschreibung der theoretischen Grundlagen geht der Verfasser ausführlich auf die Apparatekunde, Meßtechnik und die praktische Ausführung der einzelnen Analysen ein. Mit besonderer Sorgfalt werden die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden diskutiert und auf die möglichen Fehlerquellen aufmerksam gemacht. Zahlreiche Tabellen über Flammenlinien, Aufnahmen von Flammenspektren und ein ausführliches Literaturverzeichnis ergänzen das Buch zu einem wertvollen Nachschlagewerk, nicht nur für den Fachmann, sondern für jeden, der sich mit analytischen Problemen befaßt.

„Deutsche Medizinische Wochenschrift"

Grundlagen der Schmalfilmtechnik

Leitfaden für die wissenschaftliche Kinematographie. Von **Hans-Henning Heunert** und **Kurt Philipp,** Institut für den wissenschaftlichen Film, Göttingen. Mit 98 Abbildungen. VII, 200 Seiten Gr.-8°. 1957. Ganzleinen DM 38.—

Inhaltsübersicht: **A. Die Anwendungsmöglichkeiten der Kinematographie in der Wissenschaft. — B. Grundlegendes über die Gestaltung wissenschaftlicher Filmaufnahmen.** Über den Wahrheitsgehalt wissenschaftlicher Filmaufnahmen. Über die Qualität wissenschaftlicher Filmaufnahmen. Die Grundregeln für die Gestaltung wissenschaftlicher Filme. — **C. Die technische Ausrüstung für die Filmaufnahme.** Die Kamera. Das Stativ. Die Lichtquellen. Licht- und Farbmeßgeräte. Diverse Hilfsmittel für die Aufnahme und Aufnahmeanordnung. Das Filmmaterial. — **D. Die verschiedenen Aufnahmeverfahren.** Übersicht über die wichtigsten Arbeitsvorgänge. Die Innenaufnahme. Die Außenaufnahme. Die Mikroaufnahme. Besondere Aufnahmeverfahren. — **E. Weitere Bearbeitung des belichteten Filmmaterials.** Die Probeentwicklung. Die Arbeit der Kopieranstalt. Die Auswertung wissenschaftlicher Filmaufnahmen. Die Fertigstellung des Films. Projektionstechnische Fragen. — **F. Tabellen und Übersichtspläne. — G. Verzeichnis der Bildautoren.**

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany